

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年8月2日 (02.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/55123 A1

(51) 国際特許分類: C07D 259/04, 271/06, 271/10, 401/14, 403/12, 401/12, 413/14, 413/12, 409/12, 405/12, 405/14, A61K 31/41, 31/4245, 31/4439, 31/454, 31/5377

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihiisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00474

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) 国際出願日: 2001年1月25日 (25.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-017100 2000年1月26日 (26.01.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

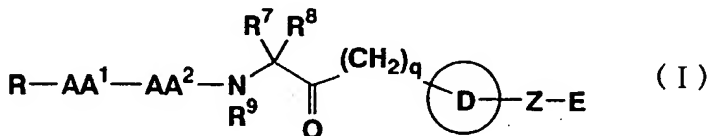
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大元和之 (OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP]. 板垣伊織 (ITAGAKI, Iori) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING 5-MEMBERED CYCLIC COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 含窒素五員環化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤



general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for inflammatory diseases, diseases caused by apoptosis, diseases caused by immune response error, autoimmune diseases, diseases caused by the degradation of biological constituent proteins, shock, circulatory error, blood coagulation error, malignant tumor, acquired immunological deficiency syndrome (AIDS), AIDS related complex (ARC), parasitogenic diseases, neurodegenerative diseases, lung disorder, bone resorption diseases, hyper endocrine diseases, etc.

(57) Abstract: Nitrogen-containing 5-membered cyclic compounds represented by the general formula (I) and nontoxic salts thereof, wherein each symbol is as defined in the description. Because of having a cysteine protease inhibitory activity, the compounds of the

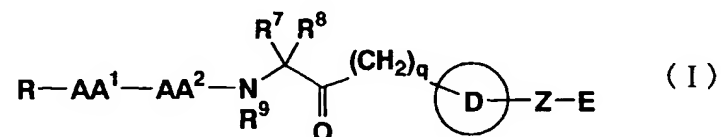
[続葉有]

WO 01/55123 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。)で示される含窒素五員環化合物、およびそれらの非毒性塩。

一般式 (I) の化合物は、システインプロテアーゼ阻害活性を有し、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) および AIDS 関連疾患 (ARC)、寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患等の予防および/または治療剤として有用である。

## 明 細 書

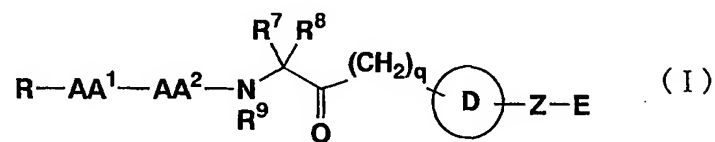
含窒素五員環化合物およびその化合物を有効成分とする薬剤

## 5 技術分野

本発明は、含窒素五員環化合物に関する。

さらに詳しくは、

## 1) 一般式 (I)



- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される含窒素五員環化合物、およびその非毒性塩、
- 2) それらの製造方法、および
- 3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 15 背景技術

- システインプロテアーゼは活性中心にシステイン残基を持ち、これを中心にして蛋白質分解を触媒する酵素群の総称である。動物細胞中にはカテプシンファミリーやカルパイン、カスパーゼー1など、非常に多種類の存在が知られている。システインプロテアーゼは各種の細胞中に広く存在し、前駆蛋白質の活性型への変換（プロセッシング）や不要となった蛋白質の分解処理など、生体維持にとって基本的で不可欠な作用を担っている。現在に至ってもその生理作用に関して盛んに研究されているが、その研究が進展し酵素の特徴が明らかになるに連れ、システインプロテアーゼは実に様々な疾病の原因としてもとらえられるようになってきた。

免疫応答の初期段階で重要な役割を果たす抗原提示細胞において、カテプシンS [J. Immunol., 161, 2731 (1998) 参照] やカテプシンL [J. Exp. Med., 183, 1331 (1996) 参照] が主要組織適合抗原クラス-II のプロセッシングを担っていることが明らかとなっている。抗原で惹起した実験的な炎症反応モデル  
5 に対してカテプシンSの特異的阻害剤が抑制作用を示した [J. Clin. Invest., 101, 2351 (1998) 参照]。また、リーシュマニア感染免疫反応モデルにおいてカテプシンB阻害剤が免疫反応を制御し、この作用を介して原虫の増殖を抑制した成績が報告されている [J. Immunol., 161, 2120 (1998) 参照]。インビトロ (in vitro) ではT細胞受容体刺激により誘導されるアポトーシスをカル  
10 パイン阻害剤やシステインプロテアーゼ阻害剤E-64が抑制する成績が得られており [J. Exp. Med., 178, 1693 (1993) 参照]、免疫反応の進行にシステインプロテアーゼの関与は非常に大きいものと考えられる。

カスパーゼ-1またはそれに類似したシステインプロテアーゼが、アポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めることが推測されて  
15 いる。そこで、アポトーシスに関与する疾患、例えば、感染症、免疫機能および脳機能の低下または亢進あるいは腫瘍等の予防および/または治療剤として用いることが期待される。アポトーシスに関与する疾患としては後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS関連疾患 (ARC)、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、ブドウ膜炎等のHI  
20 VまたはHTLV-1関連疾患やC型肝炎等のウイルス関連疾患、ガン、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチ等の膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、インスリン依存型 (I型) 糖尿病等の自己免疫疾患、骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性  
25 血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) 等の血小板減少を伴う各種疾患、C型、A型、B型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の



肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィーおよび末梢神経傷害等が挙げられる。

- 5 さらに、カスパーゼー1はインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) の産生を介して様々な炎症性あるいは免疫異常に起因する疾患に関与している。その関与が示されている疾患は多く、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、インスリン依存性 (I 型) 糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、感染症、臓器移植による拒絶反応、移植片対宿主病、乾癬、歯周病 [以上、N. Eng. J. Med., 328, 106
- 10 (1993) 参照]、脾炎 [J. Interferon Cytokine Res., 17, 113 (1997) 参照]、肝炎 [J. Leuko. Biol., 58, 90 (1995) 参照]、糸球体腎炎 [Kidney Int., 47, 1303 (1995) 参照]、心内膜炎 [Infect. Immun., 64, 1638 (1996) 参照]、心筋炎 [Br. Heart J., 72, 561 (1995) 参照]、全身性エリテマトーデス [Br. J. Rheumatol., 34, 107 (1995) 参照] や橋本病 [Autoimmunity, 16, 141 (1993) 参照] などの炎症性疾患、自己免疫性疾患が挙げられている。実験的にもリポポリサッカライドと
- 15 D-ガラクトサミンで惹起した肝傷害モデルにおいてカスパーゼー1の阻害剤が病態を抑制した成績が報告されており、敗血症や虚血再灌流後、あるいは重度の肝炎においてカスパーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1308 (1999) 参照]。
- 20 慢性関節リウマチに関してもシステインプロテアーゼの関与が示されている。この疾患への IL-1 $\beta$  の関与が示されている [Arthritis Rheum., 39, 1092 (1996) 参照] とともに、患者の血清中にカルパスタチン (生体内カルパイン阻害剤) に対する自己抗体が認められ [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7267 (1995) 参照]、カルパイン活性の上昇が病因につながるとも考えられている。
- 25 システインプロテアーゼは生体を構成する様々な蛋白質を分解することにより病態をもたらすことも知られている。

- 敗血症慢性期における筋蛋白質の分解 [J. Clin. Invest., 97, 1610 (1996) 参照] や筋ジストロフィーモデルにおける筋蛋白質の分解 [Biochem. J., 288, 643 (1992) 参照] をカテプシンBが担っているとの報告があると同時に、カルパインが筋ジストロフィー患者の筋細胞蛋白を分解する [J. Biol. Chem., 270, 10909 (1995) 参照] との報告もある。

- また、虚血再灌流モデルにおいてカルパインがプロテインキナーゼC- $\beta$ の分解を介して脳組織の変性をもたらす [J. Neurochem., 72, 2556 (1999) 参照] ことや、カテプシンB阻害剤が神経傷害を抑制した [Eur. J. Neurosci., 10, 1723 (1998) 参照] 成績が得られている。
- 10 脳虚血モデルにおいてもカルパインによるスペクトリンの分解が神経細胞の損傷と機能障害をもたらす [Brain Res., 790, 1 (1998) 参照] との知見や、IL-1 $\beta$ の受容体拮抗薬が病態を軽減した [Brain Res. Bull., 29, 243 (1992) 参照] との報告がある。

- 心筋梗塞モデルにおいても病変局所におけるカテプシンB活性の上昇が確認されている [Biochem. Med. Metab. Biol., 45, 6 (1991) 参照] 。
- 15

虚血性肝臓傷害モデルを用いた実験では、カルパインのタンパク質分解活性を介して肝細胞の壊死およびアポトーシスがもたらされる [Gastroenterology, 116, 168 (1999) 参照] ことが判明した。

- その他には、カルパインがクリスタリンの分解を介して白内障における角膜混濁をもたらす [Biol. Chem., 268, 137 (1993) 参照] との知見や、消化管粘膜萎縮モデルの病変局所においてカテプシンB、HおよびLの活性の上昇を確認した [JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 19, 187 (1995) 参照] 知見があり、システインプロテアーゼがこれら蛋白質分解に基く疾患の原因であることが示されている。
- 20

- 25 ショックによる全身的な臓器、組織異常にもシステインプロテアーゼの関与が明らかになってきた。

敗血性ショックや全身性炎症反応症候群におけるIL-1 $\beta$ の関与が示されている〔医学のあゆみ, 169, 850 (1994) 参照〕ほか、リポポリサッカライドで惹起したエンドトキシンショックモデルにおいて、カルパイン阻害剤がニュークリアファクター $\kappa$ Bの活性化抑制作用を介して循環系の異常、肝臓および脾臓障害、アシドーシスを抑制した〔Br. J. Pharmacol., 121, 695 (1997) 参照〕成績が報告されている。

血小板凝集過程におけるカルパインの関与とカルパイン阻害剤による血小板の凝集抑制が報告されている〔Am. J. Physiol., 259, C862 (1990) 参照〕ことから、血液凝固の異常にもシステインプロテアーゼ阻害剤が有用であると考えられる。骨髓移植に起因する紫斑病（血小板減少症）患者の血清中においてカルパイン活性が上昇していたことから、実際の病態においてもカルパインが関与していると考えられる〔Bone Marrow Transplant, 24, 641 (1999) 参照〕。また、紫斑病（血小板減少症）の病態初期にみられ、その後の病態進行に重要であると考えられている血管内皮細胞のアポトーシスをカスパーゼ-1阻害剤が抑制した〔Am. J. Hematol., 59, 279 (1998) 参照〕ことから、紫斑病や溶血性尿毒症症候群に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている。

癌および癌転移の分野でもシステインプロテアーゼとその阻害剤の作用が検討されている。

20 腫瘍細胞〔Cancer Res., 59, 4551 (1999) 参照〕や急性骨髄性白血病細胞〔Clin. Lab. Haematol., 21, 173 (1999) 参照〕の増殖がカスパーゼ-1の阻害剤あるいは受容体拮抗剤で抑制されたことから、腫瘍細胞の増殖過程にカスパーゼ-1活性が必要であり、これらの癌に対してその阻害剤が有効であると期待されている。また大腸癌細胞転移モデルの癌細胞においてカテプシンB活性が上昇していた〔Clin. Exp. Metastasis, 16, 159 (1998) 参照〕ことや、ヒト乳癌細胞にカテプシンK蛋白の発現が認められ、骨転移との関連性が示されてい

る [Cancer Res., 57, 5386 (1997) 参照] こと、ならびにカルパイン阻害剤が細胞の遊走を抑制し、カルパイン阻害による癌転移抑制の可能性が示されている [J. Biochem., 272, 32719 (1997) 参照] ことから、システインプロテアーゼ阻害剤は各種の悪性腫瘍の転移に対しても抑制的に作用するものと考えられる。

A I D S [AIDS, 10, 1349 (1996) 参照] や A I D S 関連疾患 (AIDS Related Complex; ARC) [Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 41, 147 (1993) 参照] に関しては病態の進行に I L - 1 の関与が示されており、A I D S の原病態ならびにその合併症に関してもシステインプロテアーゼの阻害は有効な治療法

一部の寄生虫には体内にシステインプロテアーゼ活性を有するものがある。マラリア原虫の食胞体中のシステインプロテアーゼは虫体の栄養源補給のために必須の酵素であり、その阻害剤により原虫の増殖を抑制した成績が得られている [Blood, 87, 4448 (1996) 参照] ことから、システインプロテアーゼ阻害剤のマラリア症への応用も考えられる。

アルツハイマー型痴呆症では脳にアミロイドと呼ばれる非生理的な蛋白質が沈着することが神経機能の異常に深く関わっているとされているが、システインプロテアーゼはアミロイドの前駆体蛋白を分解してアミロイドを生成する活性をもつ。臨床的にも、アルツハイマー型痴呆症患者の脳におけるアミロイド蛋白のプロセッシング活性を持つ酵素がカテプシン B であったことが示されている [Biochem. Biophys. Res. Commun., 177, 377 (1991) 参照] とともに、脳病変部でのカテプシン B 蛋白 [Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol., 423, 185 (1993) 参照]、カテプシン S 蛋白 [Am. J. Pathol., 146, 848 (1995) 参照]、カルパイン蛋白 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2628 (1993) 参照] の発現、カスパーゼー 1 活性の増加 [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 582 (1999) 参照] が確認されている。また、アルツハイマー型痴呆症患者の脳に

蓄積する二重らせんフィラメント (Paired helical filaments) の形成と、この蛋白をリン酸化して安定化するプロテインキナーゼCの生成にカルパインが関与している [J. Neurochem., 66, 1539 (1996) 参照] ことや、 $\beta$ アミロイド蛋白沈着による神経細胞死にカスパーゼが関与する [Exp. Cell Res., 234, 507  
5 (1997) 参照] という知見からも病態におけるシステインプロテアーゼの関与が示されている。

ハンチントン舞踏病についても、患者の脳でカテプシンH活性の上昇 [J. Neurol. Sci., 131, 65 (1995) 参照] や、カルパイン活性体の比率の上昇 [J. Neurosci., 48, 181 (1997) 参照] が認められており、パーキンソン病について  
10 も患者の中脳におけるm-カルパインの発現増加 [Neuroscience, 73, 979 (1996) 参照] と、脳におけるIL-1 $\beta$ 蛋白の発現 [Neurosci. Lett., 202, 17 (1995) 参照] から、システインプロテアーゼのこれら疾患の発生ならびに進行との関連性が推察されている。

その他中枢神経系では、外傷性脳損傷モデルで観察された神経細胞の傷害  
15 過程でカルパインによるスペクトリン分解が見られている [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 365 (1999) 参照] 。

また、脊髄損傷モデルで神経膠細胞におけるカルパインメッセンジャーRNAの増加と病変部での活性増加が認められ、損傷後のミエリンならびにアクソンの変性にカルパインが関与している可能性が示されている [Brain Res.,  
20 816, 375 (1999) 参照] 。さらには多発性硬化症の成因にIL-1 $\beta$ の関与が示されており [Immunol. Today, 14, 260 (1993) 参照] 、これらの神経傷害性疾患治療薬としてシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

通常、カテプシンSやカテプシンKはヒト動脈壁には存在しないが、動脈硬化巣に発現していることが確認され、これらが弾性線維の分解活性を有していた [J. Clin. Invest., 102, 576 (1998) 参照] ことや、カルパイン阻害剤とm-カルパインのアンチセンスがヒト血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、平滑筋  
25

増殖へのm-カルパインの関与が示されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 18, 493 (1998) 参照] ことから、動脈硬化、経皮経血管冠動脈形成術 (PTCA) 後再狭窄などの血管病変にシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

- 5 肝臓においては、胆汁酸が肝細胞を傷害する過程でカテプシンBの活性化が見られる [J. Clin. Invest., 103, 137 (1999) 参照] ことが報告されており、胆汁鬱滞性肝硬変に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の効果が期待される。

- 肺、呼吸器系においては、カテプシンSが肺胞マクロファージによるエラスチン分解を担っている酵素であることが示され [J. Biol. Chem., 269, 11530 (1994) 参照]、システインプロテアーゼが肺気腫の病因となっている可能性がある。また、カスパーゼ-1によるIL-1 $\beta$ の産生を介して肺傷害 [J. Clin. Invest., 97, 963 (1996) 参照]、肺線維症 [Cytokine, 5, 57 (1993) 参照]、気管支喘息 [J. Immunol., 149, 3078 (1992) 参照] が引き起こされることも示されている。

- 15 骨、軟骨に関する疾患に関してもシステインプロテアーゼの関与が指摘されている。カテプシンKは破骨細胞に特異的に認められ、骨基質の分解活性をもつ [J. Biol. Chem., 271, 12517 (1996) 参照] ことから、この阻害剤は病的な骨吸収の認められる骨粗鬆症、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移に対して効果を示すことが期待される。また、骨吸収および軟骨分解においてIL-1 $\beta$ の関与が示されており、カスパーゼ-1の阻害剤やIL-1 $\beta$ の受容体拮抗薬が骨吸収や関節炎の病態を抑制していることから、それぞれ関節炎 [Cytokine, 8, 377 (1996) 参照]、骨粗鬆症 [J. Clin. Invest., 93, 1959 (1994) 参照] に対する効果が期待される。また変形性関節症におけるIL-1 $\beta$ の関与も報告されている [Life Sci., 41, 1187 (1987) 参照]。

システインプロテアーゼは各種ホルモンの産生に関与する。甲状腺上皮細

胞株の甲状腺刺激ホルモン刺激によりカテプシンSのメッセンジャーRNAの上昇を認めた[J. Biol. Chem., 267, 26038 (1992) 参照]ことから、甲状腺機能亢進症に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと考えられる。

- 5 歯周炎患者において歯肉溝液のカテプシンB蛋白量と活性が増加している[J. Clin. Periodontol., 25, 34 (1998) 参照]ことから、歯周病におけるシステインプロテアーゼの関与も指摘されている。

- 従って、システインプロテアーゼの阻害活性を有する化合物は、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心
- 10 内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、HIVまたはHTLV-1関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、
- 15 潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（DIC）等）、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤
- 20 性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、ア
- 25 レルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等）、乾癬、慢

- 性関節リウマチ等)、自己免疫性疾患(インスリン依存性(I型)糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等)、生体構成蛋白質の分解による疾患(筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害(胆汁鬱滞性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、虚血性疾患
- 5 (脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等)、ショック(敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等)、循環器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術(PTCA)後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)およびAIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾患
- 10 (アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等)、肺傷害(肺線維症等)、骨吸収性疾患(骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)などの疾患の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。
- 15

- 一方、阻害剤がプロテアーゼの活性を阻害する際に最も重要なのは、プロテアーゼの活性中心のアミノ酸残基と直接相互作用する特別の反応部位である。反応部位周辺の構造は、反応部位のペプチド結合(P1-P1')を中心に、 $\cdots P3P2P1-P1'P2'P3'\cdots$ と表わされ、P1部位には、阻害
- 20 剤が目的とするプロテアーゼの基質特異性にあったアミノ酸残基が存在する。システインプロテアーゼに対する反応部位としては、いくつか認められており、例えば、WO99/54317号明細書には、
- カルパインI、IIに対するP1部位(ノルバリン、フェニルアラニン等)、
- カルパインIに対するP1部位(アルギニン、リジン、チロシン、バリン等)、
- 25 パパインに対するP1部位(ホモフェニルアラニン、アルギニン等)、
- カテプシンBに対するP1部位(ホモフェニルアラニン、フェニルアラニン、



チロシン等)、

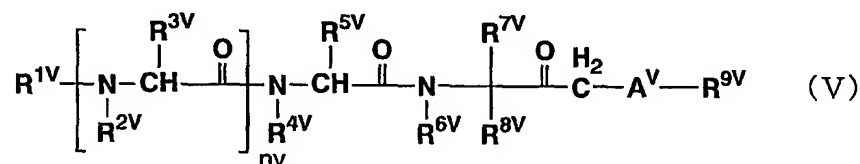
カテプシンSに対するP 1 部位 (バリン、ノルロイシン、フェニルアラニン等)、

カテプシンLに対するP 1 部位 (ホモフェニルアラニン、リジン等)、

- 5 カテプシンKに対するP 1 部位 (アルギニン、ホモフェニルアラニン、ロイシン等)、

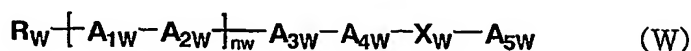
カスパーゼに対するP 1 部位 (アスパラギン酸) 等が記載されている。

一方、特開平 6-192199 号明細書には、一般式 (V)

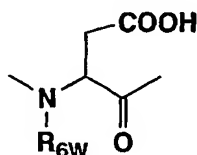


- 10 (式中、 $R^{1V}$ は水素原子、 $R^{10V}-CO-$ 、 $R^{10V}-OCO-$ 、 $R^{10V}-SO_2-$ または $R^{10V}-NHCO-$ を表わし、(1)  $A^V$ が $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ を表わすとき、 $R^{9V}$ は置換基を有していてもよいC 6~14のアリール基、または $-(CH_2)_{mv}-X^V$  (基中、 $X^V$ は、水素原子、ヒドロキシル基、置換基を有していてもよい複素環基等を表わし、 $mv$ は0または1~1
- 15 5の整数を表わす。)を表わし、(2)  $A^V$ が $-O-$ を表わすとき、 $R^{9V}$ は水素原子または $-(CH_2)_{1V}-X^V$  (基中、 $1V$ は1~15の整数を表わす。)を表わし、(3)  $A^V$ が $-NR^{11V}-$ を表わすとき、 $R^{9V}$ は置換基を有していてもよいC 6~14のアリール基、または $-(CH_2)_{mv}-X^V$ を表わし、 $R^{9V}$ と $R^{11V}$ は一緒になって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。)で示されるケトン誘導体が、チオールプロテアーゼ阻害剤
- 20 として有用である旨の記載がある。

なお、WO93/09135 号明細書には、一般式 (W)

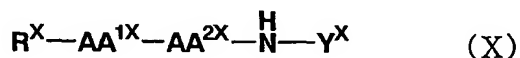


- (式中、 $R_w$ は水素原子、保護されたアミノ基等を表わし、 $n_w$ は0または1を表わし、 $A_{1w}$ はVal、Leu、Ala、Ileまたはトリメチルシリル-Alaを表わし、 $A_{2w}$ はPheまたはTyrを表わし、 $A_{3w}$ は単結合、Val、Leu、Ala、Ile、トリメチルシリル-Ala等を表わし、 $A_4$   
 5  $w$ は単結合または $-NR_{1w}-CH(Y_{1w})-CO-$ を表わし、 $X_w$ は

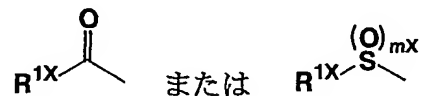


を表わし、 $A_{5w}$ は水素原子、 $CF_3$ 、 $-CH_2-Y_{3w}$  ( $Y_{3w}$ はヘテロアリールを表わす。)等を表わす。)で示される化合物が、インターロイキン-1 $\beta$ 放出阻害剤として有用である旨の記載がある。

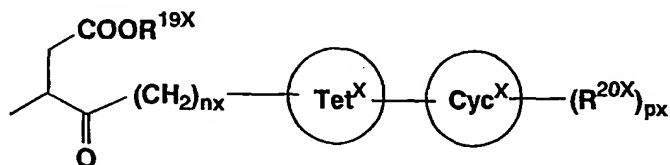
- 10 また、特開平 9-136878 号、WO97/24339 号および特開平 10-251295 号明細書には、それぞれ一般式 (X)、一般式 (Y) および一般式 (Z) で示されるテトラゾール誘導体が、インターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素阻害剤として有用である旨の記載がある。



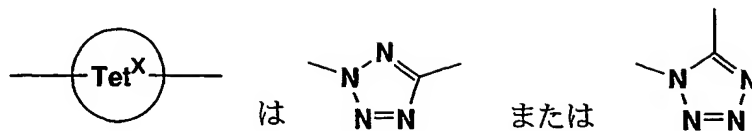
- 15 (式中、 $R^X$ は



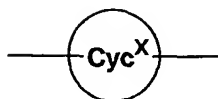
を表わし、 $Y^X$ は



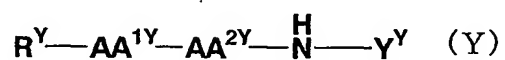
$n_x$  は 1 ~ 4 の整数を表わし、



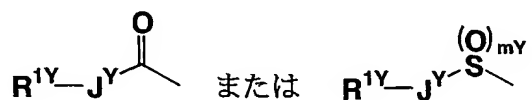
を表わし、



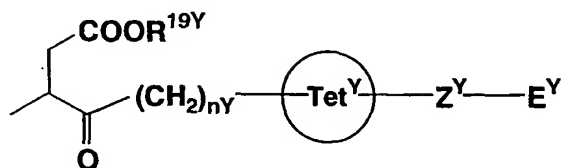
- 5 は炭素環またはヘテロ環を表わし、 $R^{20x}$  は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、ハロゲン原子等を表わす。)



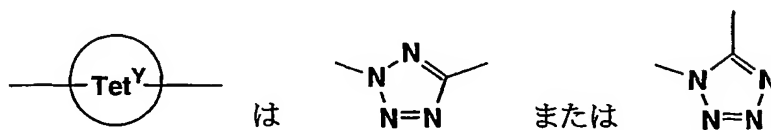
(式中、 $R^Y$  は



- 10 を表わし、 $Y^Y$  は

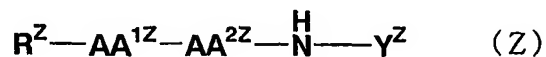


を表わし、

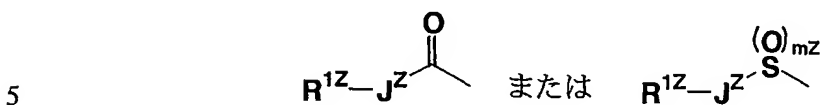


を表わし、

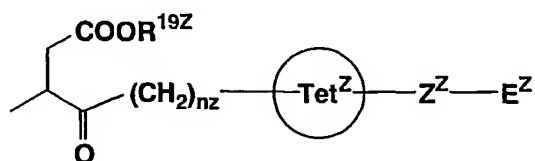
$Z^Y$ は、C 1～6アルキレン、C 2～6アルケニレン、O、S等を表わし、  
 $E^Y$ は水素原子、ハロゲン原子、C 1～4アルキル等を表わす。)



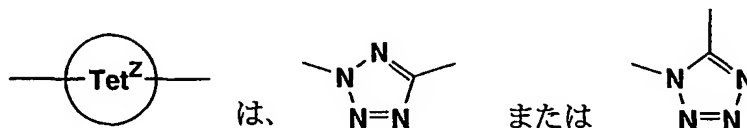
(式中、 $R^Z$ は



を表わし、 $Y^Z$ は



を表わし、



10 を表わし、

$Z^Z$ は、単結合、C 1～6アルキレン、C 2～6アルケニレン、O、S等を表わし、 $E^Z$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル等を表わす。)

#### 発明の開示

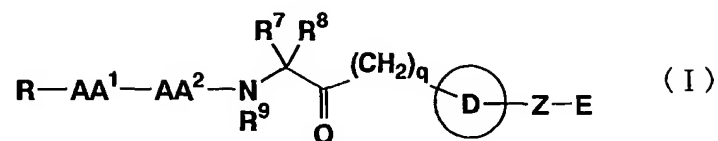
15 本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示される含窒素五員環化合物が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式 (I) で示される含窒素五員環化合物は、システインプロ

テアーゼ阻害剤としては全く知られていない化合物である。

本発明は

1) 一般式 (I)



5 [式中、Rは、

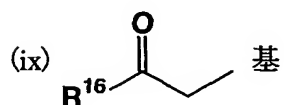
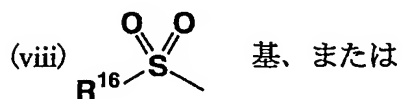
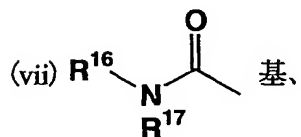
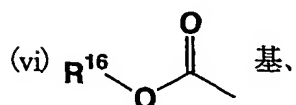
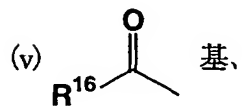
(i) 水素原子、

(ii) C 1～8 アルキル基、

(iii) C y c A 基、

(iv) ハロゲン原子、C y c A 基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシ

10 アノ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8 アルキル基、



15

を表わし、

Cyc Aは、単環、二環もしくは三環式のC 3～1 5炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～1 5員の複素環を表わし、

5 R<sup>16</sup>は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) Cyc A基、または

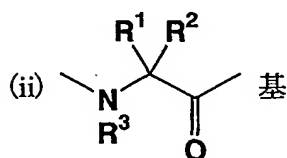
10 (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>基および-NHC(O)-Cyc A基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アル

15 キル基を表わし、

AA<sup>1</sup>は、

(i) 単結合、または



(基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ同じかもしくは異なって、

20 (i) 水素原子、

(ii) C 1～8アルキル基、

(iii) Cyc A基、または

(iv) 以下の(1)～(8)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- (1)  $-NR^{21}R^{22}$ 基、
- (2)  $-OR^{23}$ 基、
- (3)  $-SR^{24}$ 基、
- (4)  $-COR^{25}$ 基、
- 5 (5)  $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、
- (6) グアニジノ基、
- (7) CycA基、
- (8)  $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは

10  $R^1$ と $R^2$ は一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

15  $R^{20}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

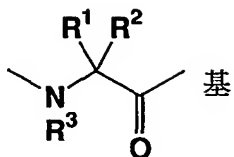
20  $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ および $R^{26}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{25}$ はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{23}$ 基（基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

$R^3$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

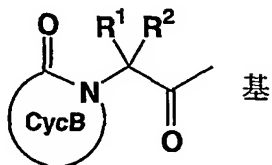
25  $R^3$ は、 $R^1$ と一緒に、C 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）

を表わす。)を表わすか、あるいは

AA<sup>1</sup>が

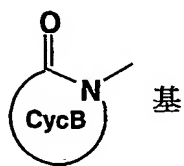


を表わすとき、Rと一緒に、



5

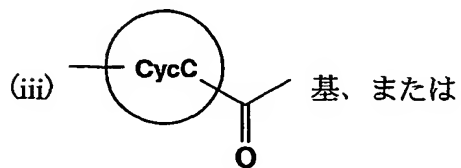
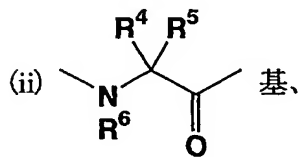
(基中、



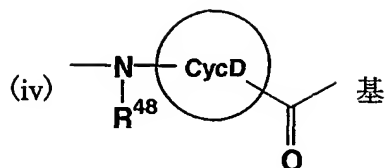
は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、

10 AA<sup>2</sup>は、

(i)単結合、







(基中、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1～8アルキル基、

5 (3) Cyc A基、または

(4) 以下の(a)～(h)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- (a)  $-NR^{41}R^{42}$ 基、
- (b)  $-OR^{43}$ 基、
- 10 (c)  $-SR^{44}$ 基、
- (d)  $-COR^{45}$ 基、
- (e)  $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、
- (f) グアニジノ基、
- (g) Cyc A基、

15 (h)  $-NR^{46}SO_2R^{41}$ 基；あるいは

$R^4$ と $R^5$ は、一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

20  $R^{40}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

$R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ および $R^{46}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換

されたC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{46}$ はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{41}R^{42}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$ 基（基中、 $R^{43}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- 5  $R^6$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

$R^6$ は、 $R^4$ と一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を

- 10 表わし、

$R^{48}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、または $AA^1$ が単結合のとき、 $R$ と一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、 $R^{47}$ 基は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、

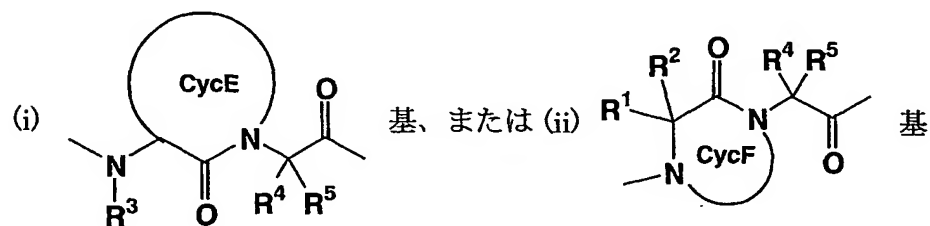
- 15

Cyc Cは、3～17員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc Dは、C 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは

$AA^2$ は、 $AA^1$ と一緒にあって

20



（基中、Cyc Eは、4～18員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc Fは、5～8員の単環式複素環を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii) C 1～8 アルキル基、

5 (iii) Cyc A基、または

(iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表わし：

(1)  $-NR^{61}R^{62}$ 基、

(2)  $-OR^{63}$ 基、

10 (3)  $-SR^{64}$ 基、

(4)  $-COR^{65}$ 基、

(5)  $-NR^{66}CONR^{61}R^{62}$ 基、

(6) グアニジノ基、

(7) Cyc A基、

15 (8)  $-NR^{66}SO_2R^{61}$ 基；あるいは

$R^7$ と $R^8$ は、一緒になってC 2～8 アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、

20  $R^{60}$ は、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1～4 アルキル)基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$ および $R^{66}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換  
25 されたC 1～4 アルキル基を表わし、

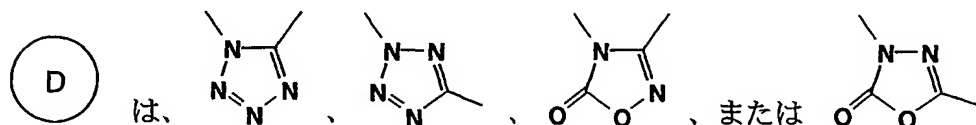
$R^{65}$ は、C 1～4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$ 基(基中、すべて

の記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{63}$ 基(基中、 $R^{63}$ は前記と同じ意味を表わす。)またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- $R^9$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

$R^9$ は、 $R^7$ と一緒になってC 2～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、

- 10  $q$ は、1～4の整数を表わし、



を表わし、

- $Z$ は、単結合、C 1～6アルキレン、C 2～6アルケニレン、C 2～6アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}-$ 、
- 15 または1個の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ あるいは $-NR^{10}-$ で置き換わったC 1～6アルキレンを表わし、

$R^{10}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- $E$ は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフェニル(C 1
- 20 ～4)アルキル基、トリ(C 1～4アルキル)シリル基、C 1～4アルキル基、 $-COOR^{18}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-G-(R^{35})_r$ 、 $-CH_2-PO(OR^{36})_2$ 、または $-CH(PO(OR^{36})_2)_2$ を表わし、
- $R^{18}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

$R^{19}$ および $R^{20}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキルを表わすか、

- 5  $R^{19}$ および $R^{20}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の窒素原子および酸素原子、あるいは1個の窒素原子または硫黄原子を含有する5～7員単環複素環を表わし、

Gは、C 3～10の単環、または二環式炭素環、あるいは1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

- 10  $r$ は、1～5の整数を表わし、

$R^{35}$ は、(i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル基、(iii)ハロゲン原子、(iv)ニトロ基、(v)トリフルオロメチル基、(vi)シアノ基、(vii)  $-OR^{37}$ 、(viii)  $-NR^{37}R^{38}$ 、(ix)  $-SR^{37}$ 、(x)  $-COOR^{37}$ 、(xi)  $-COR^{37}$ 、(xii)  $-CONR^{19}R^{20}$ 、(xiii) C 3～10の単環または二環式炭素環、(xiv) 1～3個の

- 15 窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環、(xv) C 3～10の単環または二環式炭素環、または1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環によって置換されたC 1～8アルキル（該炭素環または複素環は、以下に示す基から選
- 20 ばれる1～5個の基で置換されていてもよい：C 1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、テトラゾール、 $-OR^{39}$ 、 $-NR^{39}R^{40}$ 、 $-SR^{39}$ 、 $-COOR^{39}$ 、または $-COR^{39}$ ）を表わし、

- 25  $R^{36}$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、シアノ基、フェニル基、フェニル基またはシアノ基によって置換されたC 1～8アルキル基、1～3個のハロゲン原子によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

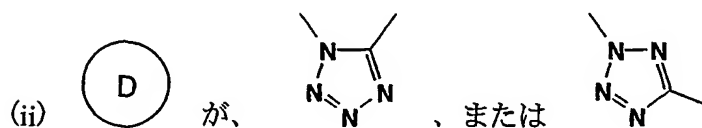
$R^{37}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

$R^{38}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、C 2～5アシル基、または $COCF_3$ を表わ

5 し、

$R^{39}$ および $R^{40}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキルを表わす。

ただし、(i) Zが $-SO-$ を表わすとき、Eは水素原子を表わさず、



10 を表わすとき、 $R^7$ および $R^8$ は、 $-COR^{65}$ で置換されたC 1アルキルを表わさず；

(iii) R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{16}$ 基中のCyc A基は、それぞれ同じかもしくは異なっているとしてもよく、さらにCyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc D、Cyc EおよびCyc Fは、それぞれ独立して1～5個の $R^2$

15  $^7$ 基によって置換されていてもよい：

$R^{27}$ 基は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- 20 (4)  $-OR^{13}$ 基、
- (5) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、

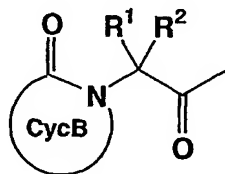
- (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
(10)  $-SR^{14}$ 基、  
(11)  $-COR^{15}$ 基、  
(12) オキソ基、  
5 (13)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
(14)  $-OCF_3$ 基、または  
(15) 以下の(a)～(m)から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす：  
(a) ハロゲン原子、  
10 (b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、  
(c)  $-OR^{13}$ 基、  
(d) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
(e) ニトロ基、  
(f) トリフルオロメチル基、  
15 (g) シアノ基、  
(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
(j)  $-SR^{14}$ 基、  
(k)  $-COR^{15}$ 基、  
(l)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
20 (m)  $-OCF_3$ 基；  
(基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C1～4アルキル基、 $-COO-$ (C1～4アルキル)基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、  
 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C1～4  
25 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、

$R^{15}$ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{13}$ 基（基中、 $R^{13}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）」

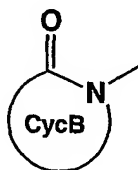
- 5 で示される含窒素五員環化合物またはその非毒性塩、  
 2) それらの製造方法、および  
 3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

#### 発明の詳細な説明

- 10 一般式（I）で示される化合物中、 $AA^1$ とR基が一緒になって表わす



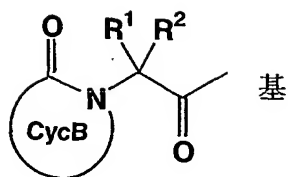
で示される基中、



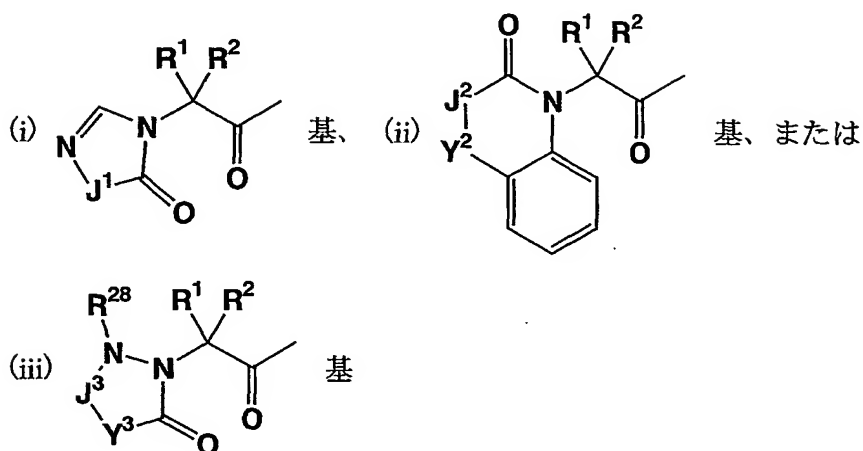
- は、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を  
 15 含有する5～12員の複素環（この複素環は、1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、





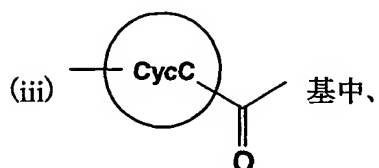
は、具体的に表わすと、



- (基中、 $J^1$ は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}$ -基(基中、 $R^{29}$ は水素原子、
- 5 C1～4アルキル基、CycA基またはCycA基によって置換されたC1～4アルキル基を表わす。)、C1～3アルキレン基またはC2～3アルケニレン基を表わし、
- $J^2$ は単結合またはC1～2アルキレン基を表わし、
- $Y^2$ は $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基またはC1～2アルキレン基を表わし、
- 10  $J^3$ はカルボニル基またはC1～3アルキレン基を表わし、
- $Y^3$ はC1～3アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}$ -基(基中、 $R^{29}$ は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、
- $R^{28}$ は水素原子、C1～4アルキル基、CycA基またはCycA基によって置換されたC1～4アルキル基を表わすか、または
- 15  $R^{28}$ は $R^1$ と一緒にC2～4アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ 基によって置換され

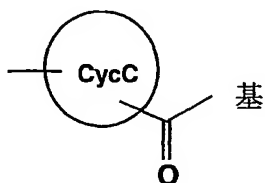
ていてもよい。)である。

一般式 (I) で示される化合物中、 $AA^2$ が表わす

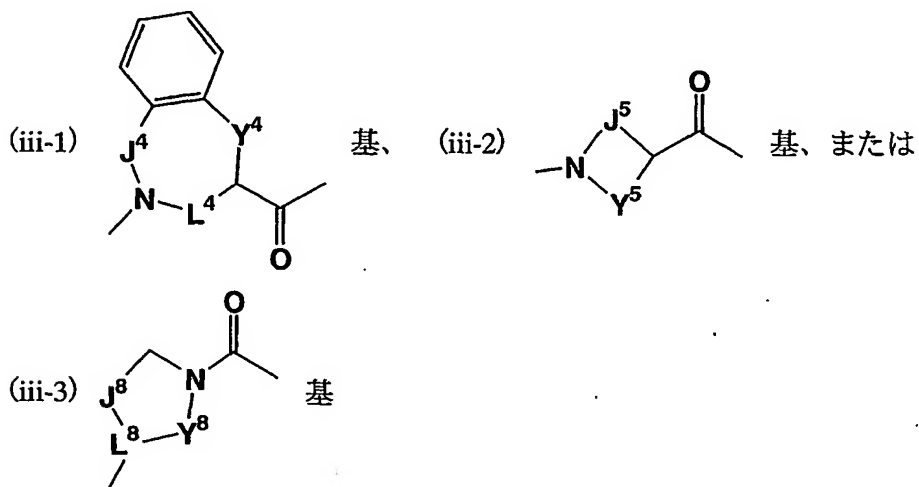


CycCは1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～17員の複素環（この複素環は、1～5個の $R^{27}$ 基で置換されている。）を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、



10

(基中、 $J^4$ 、 $Y^4$ および $L^4$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC1～3アルキレン基を表わし（ただし、 $J^4$ 、 $Y^4$ および $L^4$ が同時に単

結合を表わすことはないものとする。)、

J<sup>5</sup>はC 1～6アルキレン基を表わし、

Y<sup>5</sup>は単結合、C 1～3アルキレン基または-NR<sup>67</sup>-基(基中、R<sup>67</sup>は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換さ

5 れたC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

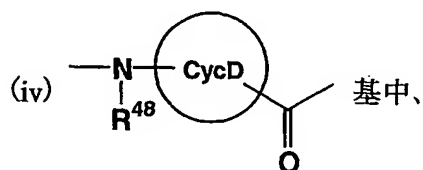
J<sup>8</sup>はC 1～5アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わってもよい。)を表わし、

Y<sup>8</sup>は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、

L<sup>8</sup>は-N-基または-CH-基を表わし、

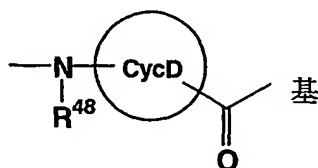
10 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個のR<sup>27</sup>基で置換されていてもよい。)である。

また、AA<sup>2</sup>が表わす

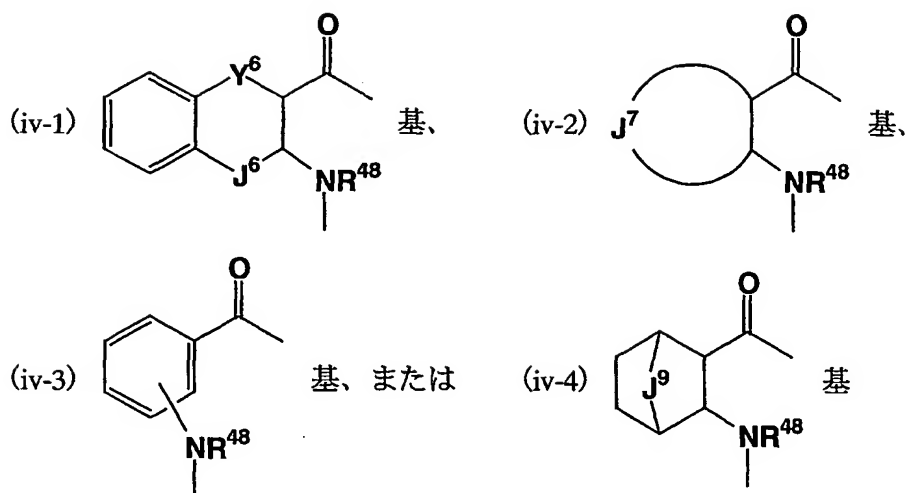


CycDはC 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～14員の複素環(この炭素環および複素環は、それぞれ1～5個のR<sup>27</sup>基で置換されていてもよい。)を表わす。

また、



20 は、具体的に表わすと、



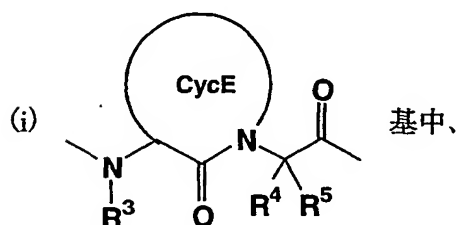
(基中、 $J^6$ および $Y^6$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC1～3アルキレン基を表わし(ただし、 $J^6$ および $Y^6$ は同時に単結合を表わすことはないものとする。))、

- 5  $J^7$ はC1～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}$ -基(基中、 $R^{67}$ は前記と同じ意味を表わす。)に置き換わってもよい。)を表わし、

$J^9$ はC1～3アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}$ -基(基中、 $R^{67}$ は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

- 10 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。)である。

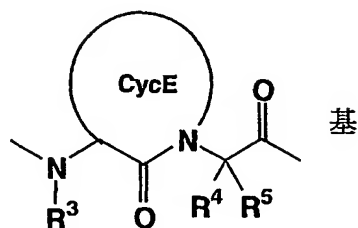
一般式(I)で示される化合物中、 $AA^1$ と $AA^2$ が一緒になって表わす



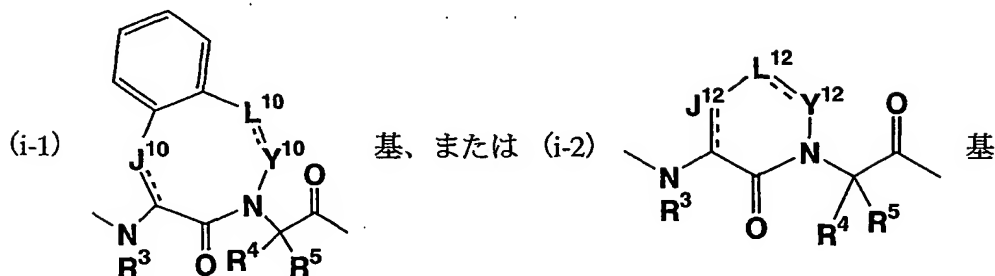
CycEは1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の-S

(O) p-を含有する4～18員の複素環（この複素環は、1～5個の $R^{27}$ 基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、



5 は、具体的に表わすと、



(基中、

====

は単結合または二重結合を表わし、

10  $J^{10}$ および $Y^{10}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、

$L^{10}$ は単結合、C 1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 $R^{57}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、 $-N=$ 基、酸素原子または $-S$  (O) p

15 -基（基中、pは0または1～2の整数を表わす。）を表わし、

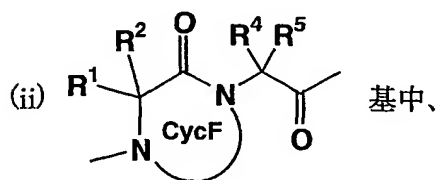
$J^{12}$ および $Y^{12}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～

3 アルキレン基を表わし、

$L^{12}$  は C 1 ~ 3 アルキレン基、 $-NR^{57}$  基（基中、 $R^{57}$  は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または  $-S(O)_p$  基（基中、 $p$  は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

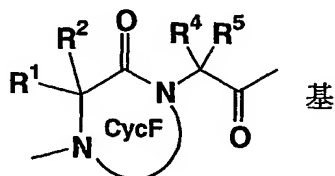
- 5 その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は 1 ~ 5 個の  $R^{27}$  基で置換されていてもよい。）である。

また、 $AA^1$  と  $AA^2$  が一緒になって表わす

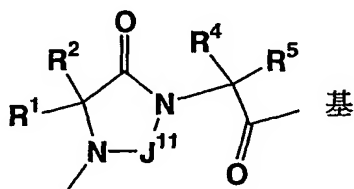


CycF は 2 個の窒素原子を含有する 5 ~ 8 員の複素環を表わす。

- 10 また、



は、具体的に表わすと、



- （基中、 $J^{11}$  はカルボニル基または C 2 ~ 4 アルキレン基を表わし、その他  
15 の記号は前記と同じ意味を表わし、基中の環は 1 ~ 5 個の  $R^{27}$  基で置換されていてもよい。）である。

本明細書においてC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

5

本明細書においてC 2～8アルケニル基とは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

10

本明細書においてC 2～8アルキニル基とは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等が挙げられる。

本明細書においてフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基またはその異性体を意味する。

15

本明細書においてフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル基またはその異性体を意味する。

20

本明細書においてジフェニル（C 1～4）アルキルとは、フェニル基2個によって置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル基またはその異性体を意味する。

本明細書においてC 2～5アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基またはその異性体を意味する。

25

本明細書においてC 1～2アルキレン基とは、メチレン、エチレン基およ

びこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書においてC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～5アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 10 本明細書においてC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 2～4アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 15 本明細書においてC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 20 本明細書においてC 2～3アルケニレン基とは、ビニレンおよびプロペニレン基およびその異性体を意味する。

本明細書においてC 2～6アルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基およびその異性体を意味する。

- 25 本明細書においてC 2～6アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基およびその異性体を意味する。



本明細書において炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよいC2～6アルキレン基としては、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基と置き換わった基、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。

本明細書において炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよいC2～8アルキレン基としては、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基、 $-NR^{40}-$ 基または $-NR^{60}-$ 基と置き換わった基、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。

本明細書においてC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびその異性体を意味する。

本明細書においてハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書において1～3個のハロゲン原子で置換されたC1～4アルキル基とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選ばれる1～3

個の原子で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびその異性体を意味する。

- 本明細書において単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環には、単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、アダマンチル環等が挙げられる。
- 10 本明細書において単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環には、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン、アダマンチル環等が挙げられる。
- 15 20

- 本明細書において単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環には、単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。
- 25

前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子およ

び／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエ  
5 ピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソ  
10 キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾ  
15 リジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒ  
20 ドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサ  
25 ジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイ

- ソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。

- 本明細書において単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環には、単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

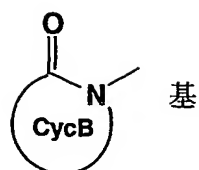
- 前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、

イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

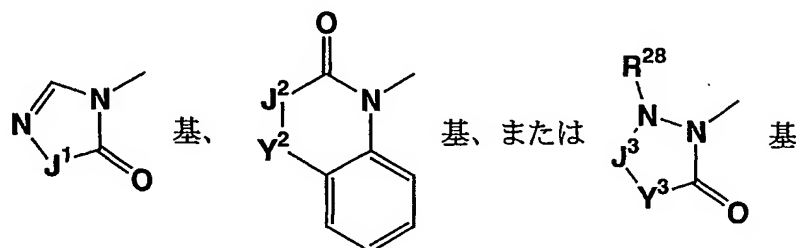
前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリーの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パ

- ーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキサアゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアゼピン、インドロテトラヒドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロテトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カンファール、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサジン環等が挙げられる。

本明細書中の



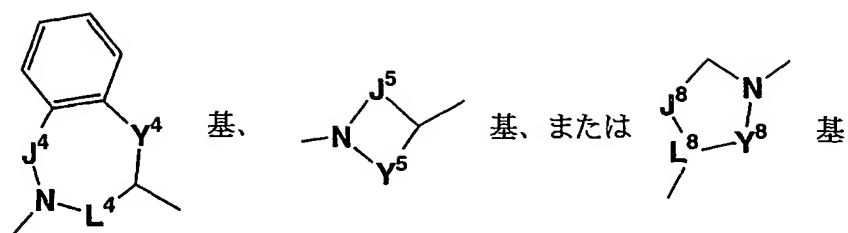
が表わす 1～3 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5～12 員の複素環とは、例えば



5 で表わされる環である。

より具体的には、2-オキソ-1, 3, 4-トリアゾリン、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン、5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリン、4-オキソイミダゾリン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、2-オキソインドリン、  
 10 2-オキソ-テトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、3-オキソピラゾリジン、パーヒドロ-3-オキソピリダジン、2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリジン、パーヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアジン等が挙げられる。

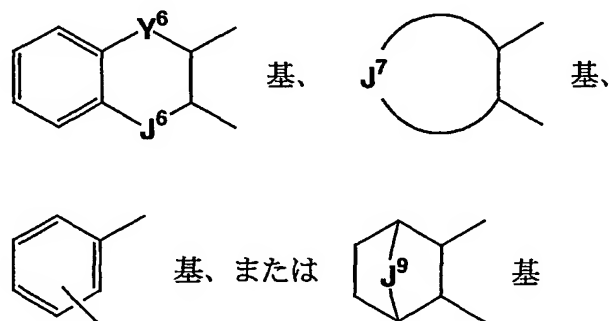
15 本明細書中の Cyc C が表わす 1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 3～17 員の複素環とは、例えば、



で表わされる環である。

より具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、  
 5 ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、チアゾリジン、  
 インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。

本明細書中のC y c Dが表わすC 3～1 4の単環もしくは二環式炭素環、  
 または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子  
 を含有する3～1 4員の複素環とは、例えば、



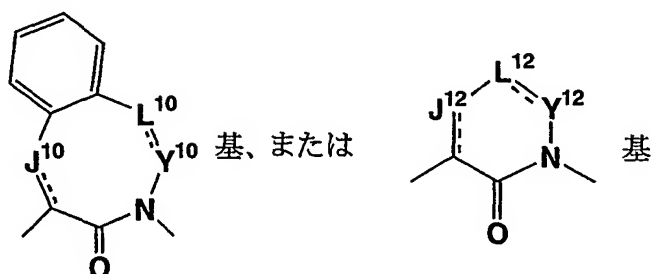
10

で表わされる環である。

より具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、  
 イندان、テトラヒドロナフタレン、オキサラン、オキサン、チオラン、  
 15 チアン、ピロリジン、ピペリジン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、  
 ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、7-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、  
 7-オキソビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、7-チアビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンが挙げられる。



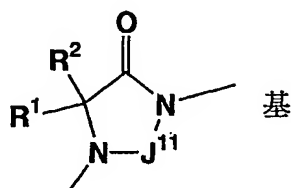
本明細書中のC y c Eが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の-S (O) p-を含有する4～18員の複素環とは、例えば、



5 で表わされる環である。

より具体的には、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソパーヒドロアゼピン、2-オキソピペラジン、3-オキソモルホリン、1, 1, -ジオキソ-3-イソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-イソチアジン、4-オキソジアゼピン、2-オキソインドリン、2-オキソ-テ  
 10 トラヒドロキノリン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアジンが挙げられる。

本明細書中のC y c Fが表わす2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環とは、例えば、



15 で表わされる環である。

より具体的には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で置換されている2, 4-ジオキソイミダゾリジン、2-オキソピペラジン、2-オキソパーヒドロジアゼピンが挙げられる。

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前 ( $\beta$  位) に結合していることを表わし、記号

5

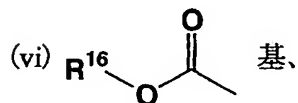
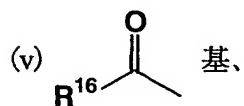


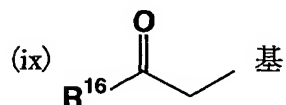
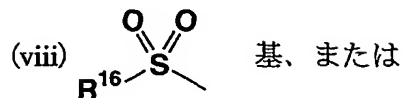
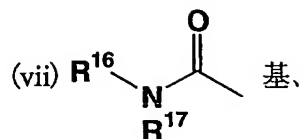
は、特に断わらない限り紙面の向こう側 ( $\alpha$  位) に結合していることを表わし、記号



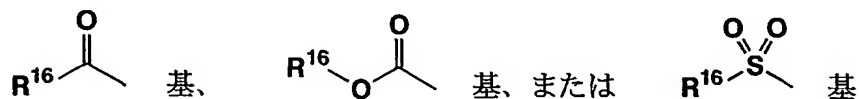
は、 $\beta$  位および  $\alpha$  位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

- 10 一般式 (I) 中、R が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、
- (i) 水素原子、
  - (ii) C 1 ~ 8 アルキル基、
  - (iii) C y c A 基、
  - (iv) C y c A およびニトロ基から選ばれる基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基、
- 15





- であり、さらに好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基またはC y c Aも  
 5 しくはニトロ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、



である。

R<sup>16</sup>が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは

- [I] (1) C 1～8アルキル基、  
 10 (2) C 2～8アルケニル基、  
 (3) C 2～8アルキニル基、  
 (4) C y c A基、または  
 (5) C y c A基および-NHC(O)-C y c A基から選択される基によ  
 って置換されたC 1～8アルキル基、  
 15 (6) C y c A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または  
 (7) C y c A基によって置換されたC 2～8アルキニル基であり、  
 基中のC y c Aは1～5個のR<sup>27a</sup>基によって置換されていてもよく、  
 R<sup>27a</sup>基は、  
 (1) C 1～8アルキル基、

- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (4)  $-OR^{13}$ 基、
- (5) フェニル基、
- 5 (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) テトラゾール基、
- (10)  $-SR^{14}$ 基、
- 10 (11)  $-COR^{15}$ 基、
- (12) オキソ基、または
- (13) 以下の(a)～(k)から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基であるか：(a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c)  $-OR^{13}$ 基、(d) フェニル基、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) テトラゾール基、(j)  $-SR^{14}$ 基、(k)  $-COR^{15}$ 基、または
- 15 [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $NR^{18}R^{19}$ 基から選択される基によって置換されたC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基、または
- 20 (b) (1) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基、または
- (2) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基で置換されているC1～8アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基
- (ただし、(1)、(2)中の $R^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、
- (i) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- 25 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (iii)  $-SO_2R^{15}$ 基、

- (iv)  $-\text{OCF}_3$ 基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基、(c)  $-\text{OR}^{13}$ 基、(d)  $\text{C}5\sim10$ の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h)  $5\sim10$ 員の単環もしくは二環式複素環、(j)  $-\text{SR}^{14}$ 基、(k)  $-\text{COR}^{15}$ 基、(l)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および(m)  $-\text{OCF}_3$ 基から選択される1~5個の基によって置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基(ただし、少なくとも1個は $\text{C}5\sim10$ の単環もしくは二環式炭素環、 $5\sim10$ 員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および $-\text{OCF}_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)である。
- 10 さらに好ましい $\text{R}^{16}$ としては
- [I] (1)  $\text{C}1\sim8$ アルキル基、
- (2)  $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、
- (3)  $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、
- (4) CycA基、または
- 15 (5) CycA基および $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CycA}$ 基から選択される基によって置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基、
- (6) CycA基によって置換された $\text{C}2\sim8$ アルケニル基、または
- (7) CycA基によって置換された $\text{C}2\sim8$ アルキニル基であり、
- 基中のCycAは1~5個の $\text{R}^{27a}$ 基によって置換されていてもよい単環もしくは二環式の $\text{C}5\sim10$ の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1~2個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する $5\sim10$ 員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であるか、または
- 20 [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 基から選択される基によって置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基、 $\text{C}2\sim8$ アルケニル基または $\text{C}2\sim8$ アルキニル基、または

- (b) (1) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基、または  
 (2) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基で置換されているC1～8  
 アルキル基、C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基  
 (ただし、(1)、(2)中の $R^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、
- 5 (i) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (iii)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
 (iv)  $-OCF_3$ 基、および  
 (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c)  $-OR^{13}$ 基、(d)
- 10 C5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフル  
 オロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複  
 素環、(j)  $-SR^{14}$ 基、(k)  $-COR^{15}$ 基、(l)  $-SO_2R^{15}$ 基およ  
 び(m)  $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～  
 8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式
- 15 炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基または $-O$   
 $CF_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)であり、  
 基中のCycA基は単環もしくは二環式のC5～10の炭素環アリールまた  
 はその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2  
 個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有す
- 20 る5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環で  
 ある。

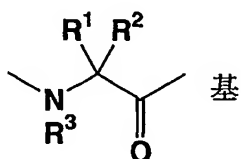
特に好ましい $R^{16}$ としては、

- [I] (1) C1～4アルキル基、(2) C2～4アルケニル基、(3) C  
 2～4アルキニル基、(4) CycA基、または(5) CycA基によって
- 25 置換されたC1～4アルキル基、C2～4アルケニル基もしくはC2～4ア  
 ルキニル基であり、基中のCycAは1～5個の $R^{27a}$ 基によって置換されて

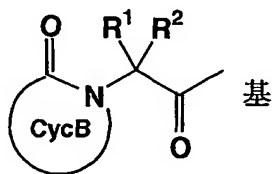
- いてもよいシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環であり、または
- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 基から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または
- (b) (1) 1～5個の置換基 $\text{R}^{27}$ を有するCyc A基、または
- (2) 1～5個の置換基 $\text{R}^{27}$ を有するCyc A基で置換されているC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基
- (ただし、(1)、(2)中の $\text{R}^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、
- (i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
- (iii)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基、
- (iv)  $-\text{OCF}_3$ 基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基、(c)  $-\text{OR}^{13}$ 基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、(j)  $-\text{SR}^{14}$ 基、(k)  $-\text{COR}^{15}$ 基、(l)  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および(m)  $-\text{OCF}_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC 5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基または $-\text{OCF}_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)であり、

- CycAとしてはシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環である。

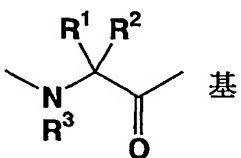
一般式 (I) 中、AA<sup>1</sup>が表わす単結合、あるいは



- 10 またはRと一緒に表わす



はすべて好ましいが、特に好ましい基は単結合または



である。

- 15 R<sup>1</sup>が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH<sub>2</sub>基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH<sub>2</sub>基、



グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

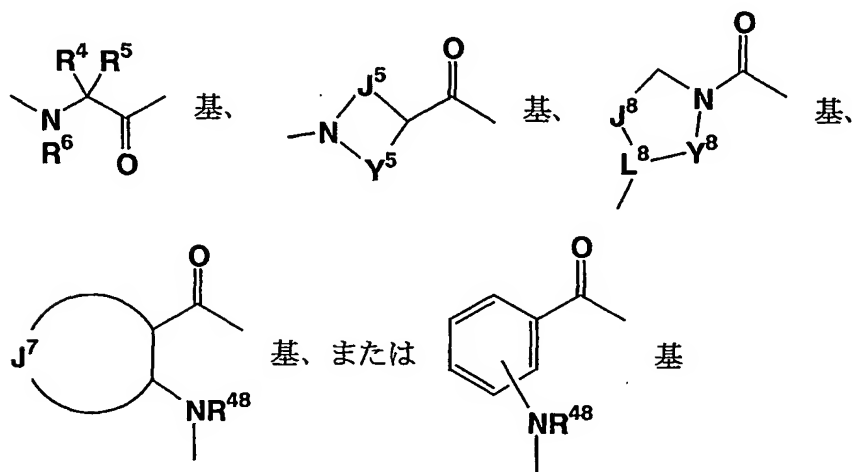
特に好ましいR<sup>1</sup>は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル基である。そのとき、R<sup>2</sup>が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は、水素原子である。

あるいは、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

R<sup>3</sup>が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1～4アルキル基である。

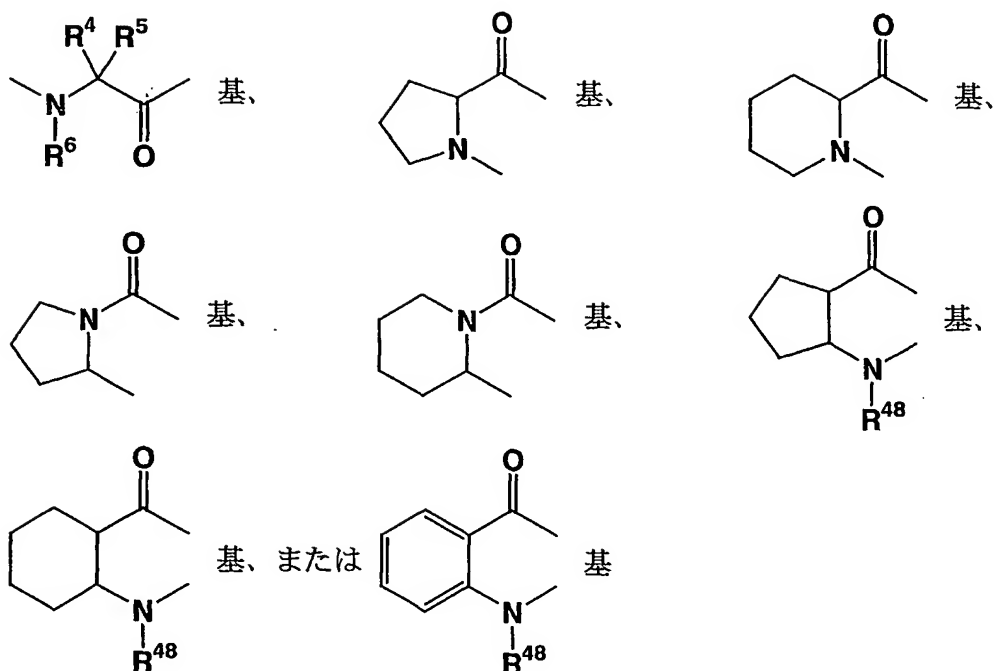
あるいは、R<sup>3</sup>とR<sup>1</sup>が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

一般式 (I) 中、AA<sup>2</sup>が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは単結合、



15

であり、特に好ましくは、単結合、



である。

- $R^4$ が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または $\text{NH}_2$ 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、
- 5 S $\text{CH}_3$ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、 $\text{COOH}$ 基、 $\text{CONH}_2$ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

- 特に好ましい $R^4$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル
- 10 ルである。そのとき、 $R^5$ が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は、水素原子である。

あるいは、 $R^4$ と $R^5$ が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

- $R^6$ が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1
- 15 ～4アルキル基である。

あるいは、 $R^6$ と $R^4$ が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

$R^{48}$ が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、

- [I] 水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、または

[II]  $AA^1$ が単結合であるとき、Rと一緒に表わすC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、 $R^{47}$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）である。

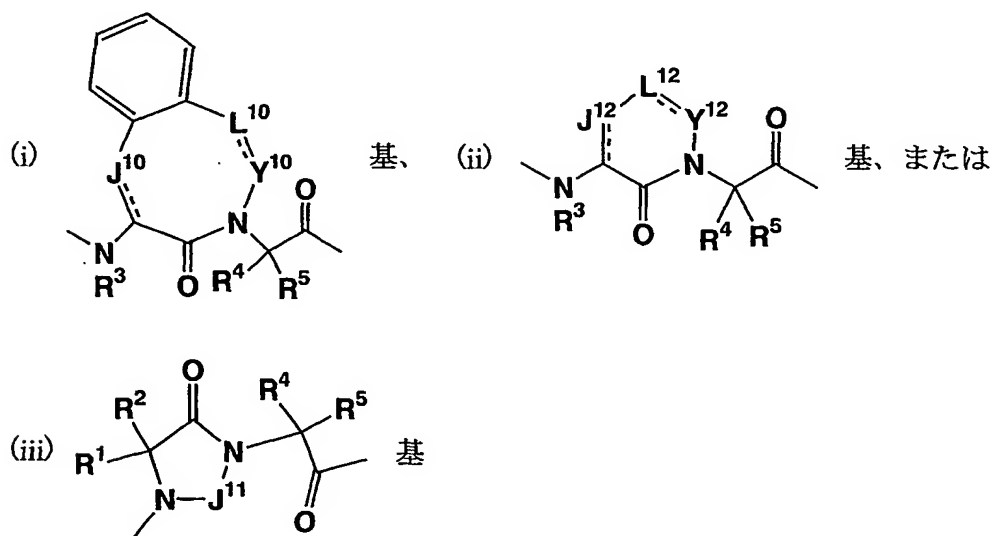
- 10 特に好ましい基は

[I] 水素原子またはC 1～4アルキル基、または

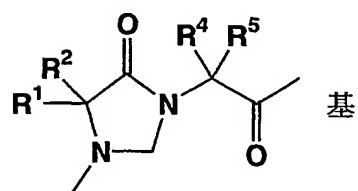
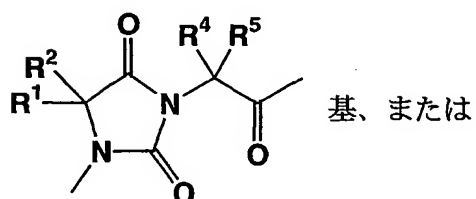
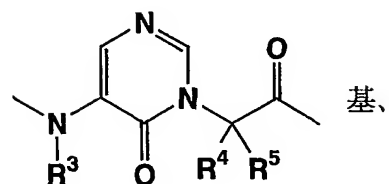
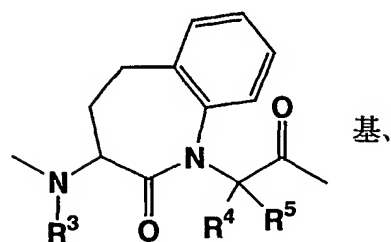
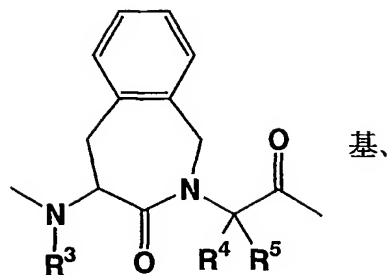
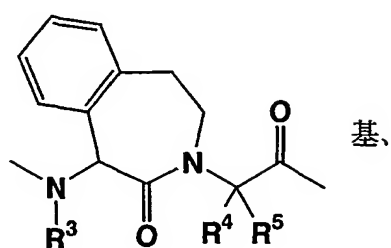
[II]  $AA^1$ が単結合であるとき、Rと一緒に表わすテトラメチレン、ペンタメチレン、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは

- 15  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

一般式 (I) 中、 $AA^1$ と $AA^2$ が一緒になって表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、



であり、特に好ましくは、



である。

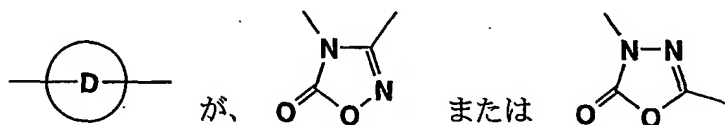
- 5  $R^7$ が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または $NH_2$ 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH<sub>2</sub>基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。
- 10 特に好ましい $R^7$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル基である。そのとき、 $R^8$ が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は、水素原子である。

あるいは、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

$R^9$ が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましい基は水素原子またはC 1～4アルキル基である。

- 5    あるいは、 $R^9$ と $R^7$ が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

また、



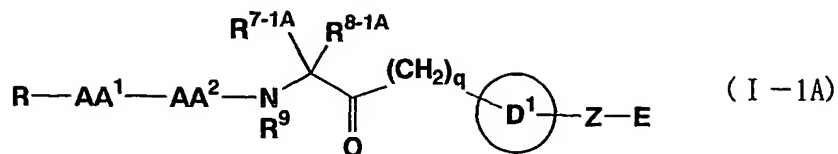
- 10    のとき、 $R^7$ および $R^8$ としては、上記に加えて $-COR^{65}$ で置換されたC 1～8アルキル基も好ましい。特に好ましくは、上記に加えて、カルボキシルメチル、2-カルボキシルエチル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチルが挙げられる。

1～4の整数を表わす $q$ は、いずれも好ましいが、特に1が好ましい。

- 15     $Z$ としては前記で示した基はいずれも好ましいが、単結合、C 1～6アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、あるいは1個の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{10}-$ で置き換わったC 1～6アルキレンがより好ましい。

- 20     $E$ としては前記で示した基はいずれも好ましいが、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COOR^{18}$ 、 $-G-(R^{35})_r$ がより好ましい。その中でも、 $G$ としては、C 5～10の単環または二環式炭素環、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の単環式または二環式複素環が好ましい。

本発明の好ましい化合物としては、一般式 (I-1A)



(式中、 $\text{R}^{7-1\text{A}}$ および $\text{R}^{8-1\text{A}}$ はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8アルキル基、

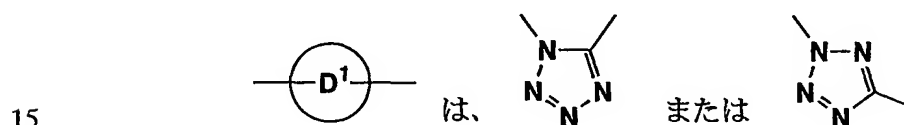
5 (3) C y c 基、または

(4) 以下の (a) ～ (h) から選ばれる 1～5 個の基によって置換された

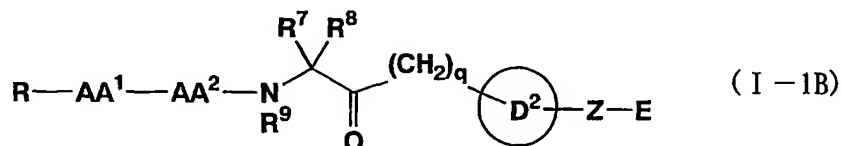
C 1～8アルキル基: (a)  $-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ 基、(b)  $-\text{OR}^{63}$ 基、(c)  $-\text{SR}^{64}$ 基、(d)  $-\text{NR}^{66}\text{CONR}^{61}\text{R}^{62}$ 基、(e) グアニジノ基、(f) C y c 基、(g)  $-\text{NR}^{66}\text{SO}_2\text{R}^{64}$ 基、または (h)  $-\text{CONR}^{61}\text{SO}_2$

10  $\text{R}^{64}$ 基を表わすか、あるいは

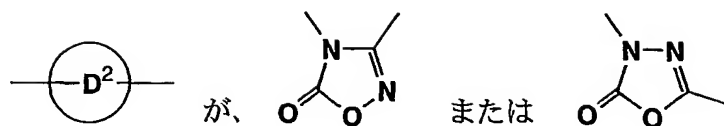
$\text{R}^{7-1\text{A}}$ および $\text{R}^{8-1\text{A}}$ は一緒になって、C 2～8アルキレン基 (該アルキレン基中、1 個の炭素原子は酸素原子、硫黄原子または  $-\text{NR}^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレン基は  $-\text{NR}^{61}\text{R}^{62}$ 基または  $-\text{OR}^{63}$ 基によって置換されていてもよい。) を表わし、



を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-1B)

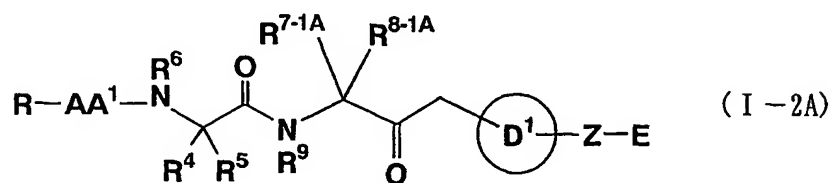


(式中、



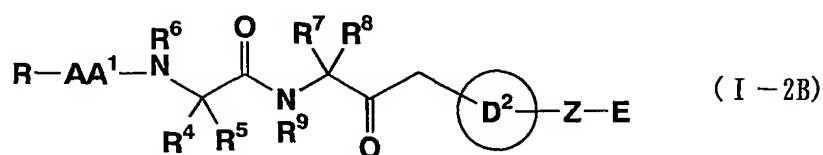
を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物が挙げられる。

本発明の化合物のうち、より好ましいのは、一般式 (1-2A)



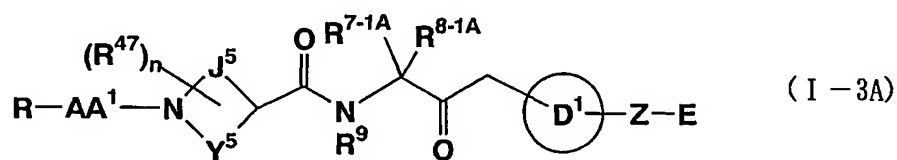
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式 (1-2B)

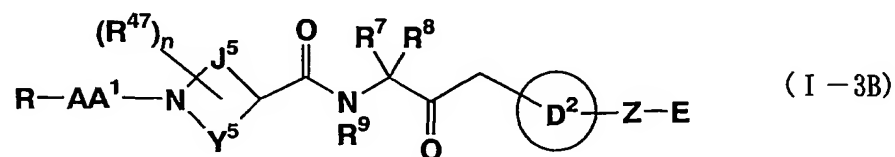


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式 (1-3A)

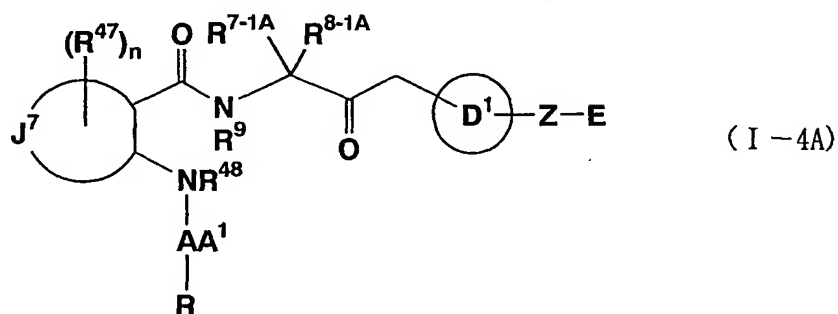
10



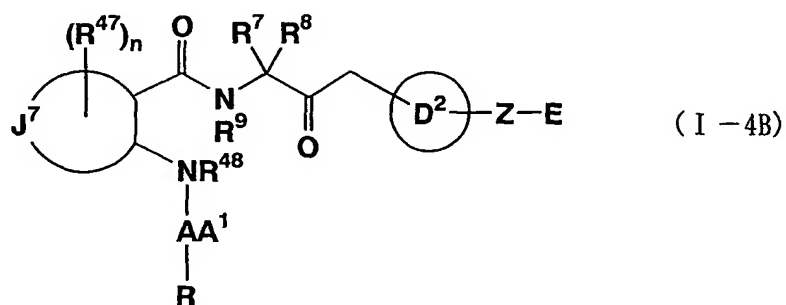
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式 (1-3B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (1-4A)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および一般式 (1-4B)

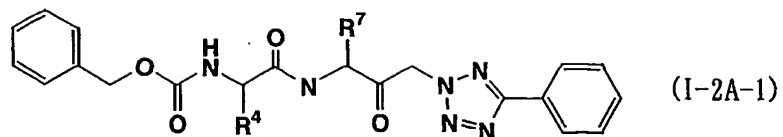


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

具体的には、以下の表 1 ~ 30 に記載した化合物、それらの非毒性塩、それらの水和物、および実施例に記載した化合物が挙げられる。

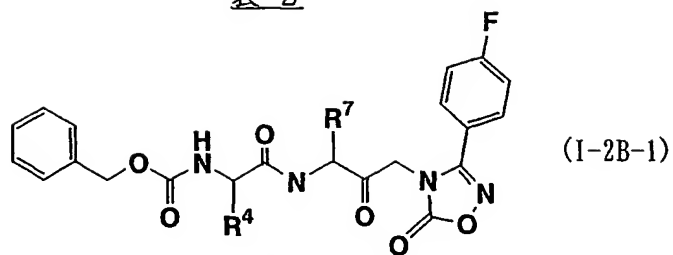


表 1



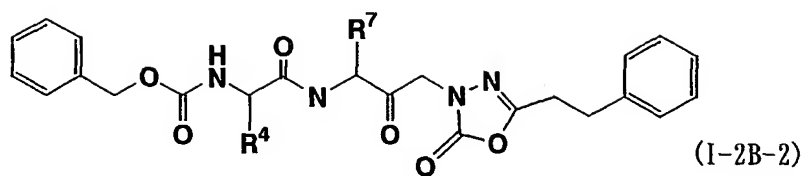
No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

表 2



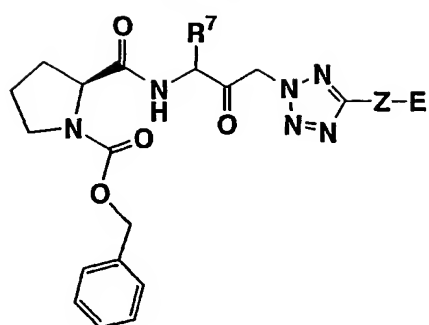
No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

表 3



No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

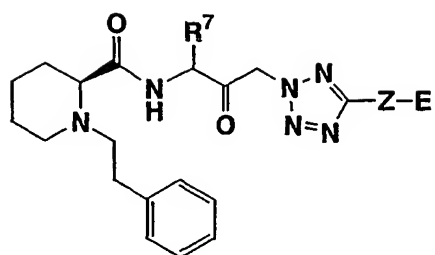
表 4



(I-3A-1)

No.	R <sup>7</sup>	-Z-E	No.	R <sup>7</sup>	-Z-E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

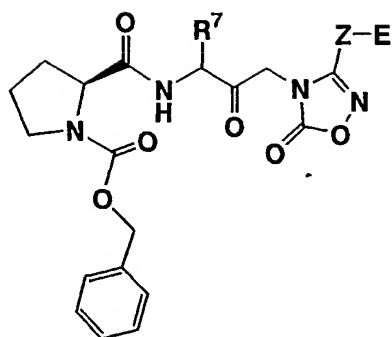
表 5



(I-3A-2)

No.	R <sup>7</sup>	—Z—E	No.	R <sup>7</sup>	—Z—E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

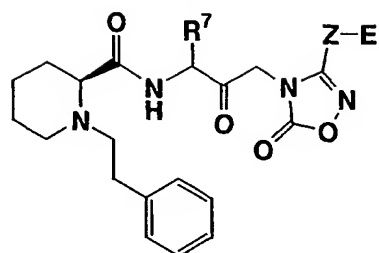
表 6



(I-3B-1)

No.	R <sup>7</sup>	—Z—E	No.	R <sup>7</sup>	—Z—E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

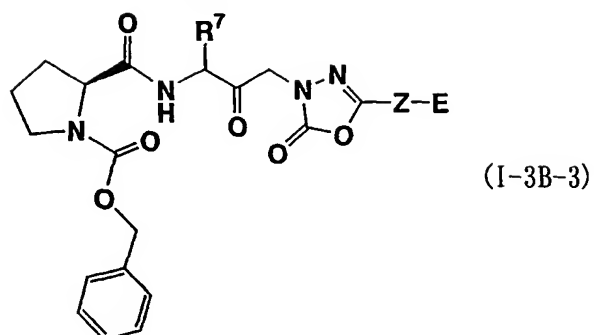
表 7



(I-3B-2)

No.	R <sup>7</sup>	-Z-E	No.	R <sup>7</sup>	-Z-E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

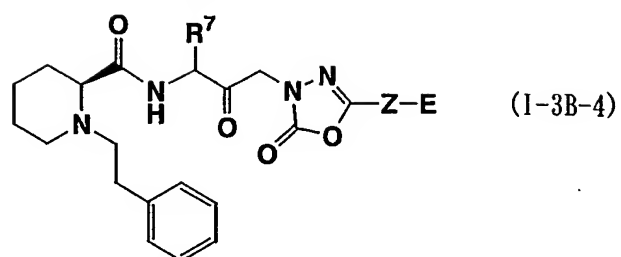
表 8



No.	R <sup>7</sup>	-Z-E	No.	R <sup>7</sup>	-Z-E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

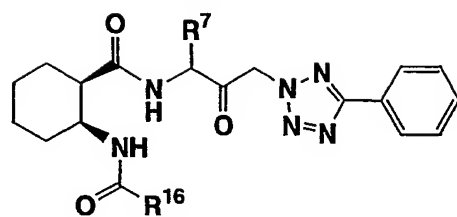


表 9



No.	R <sup>7</sup>	-Z-E	No.	R <sup>7</sup>	-Z-E
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

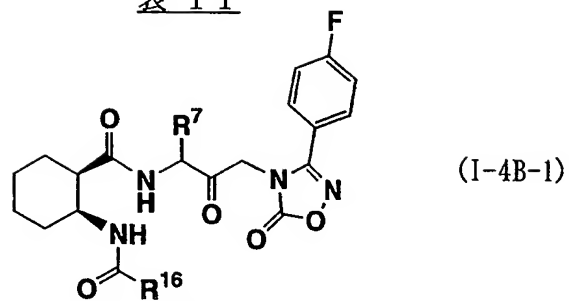
表 10



(I-4A-1)

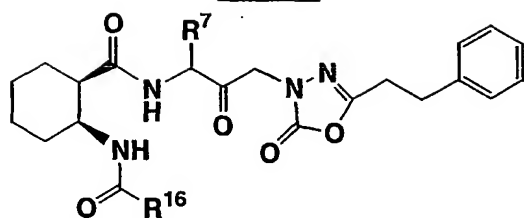
No.	$R^{16}$	$R^7$	No.	$R^{16}$	$R^7$
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

表 11



No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

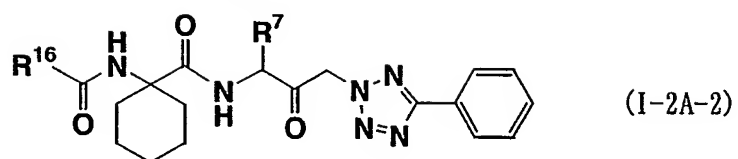
表 1 2



(I-4B-2)

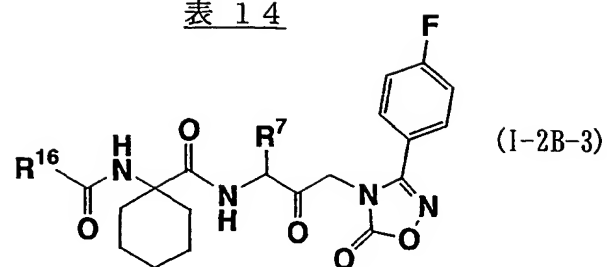
No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

表 1 3



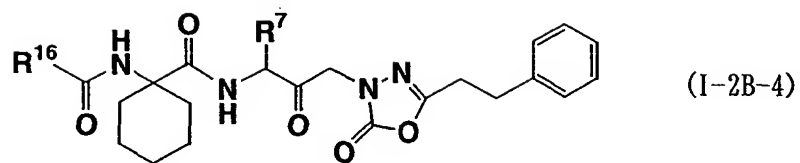
No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

表 14



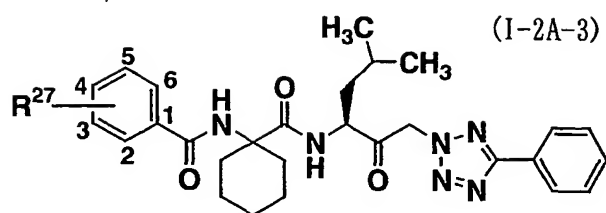
No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

表 15



No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>	No.	R <sup>16</sup>	R <sup>7</sup>
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

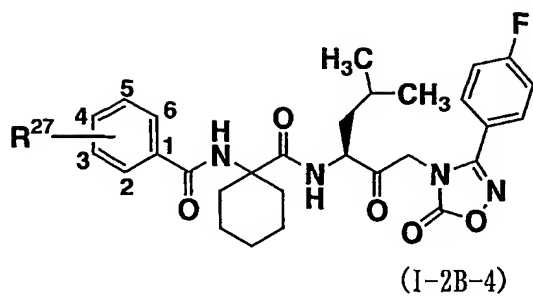
表 1 6



No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
5	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
7	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
8	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
9	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O



表 17



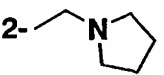
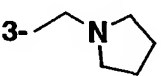
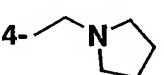
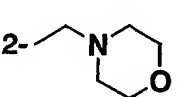
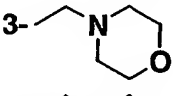
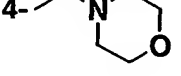
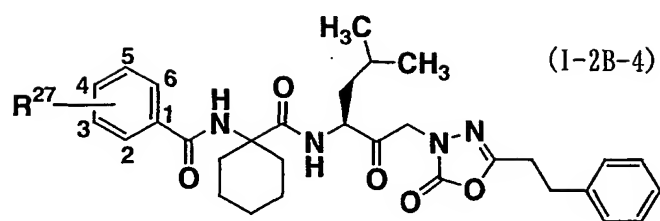
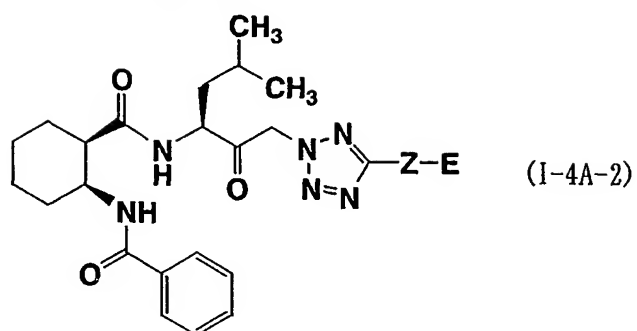
No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2- 
5	3- 
6	4- 
7	2- 
8	3- 
9	4- 

表 18



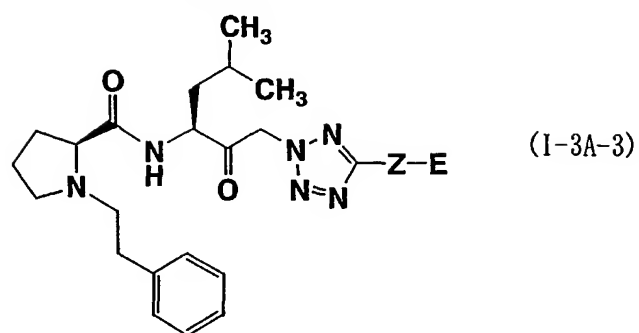
No.	R <sup>27</sup>
1	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
5	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
6	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
7	2-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
8	3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
9	4-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O

表 19



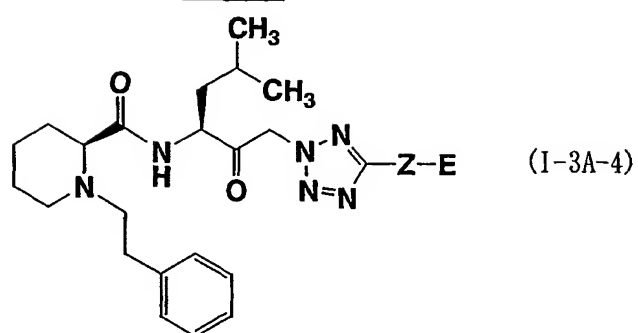
No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 20



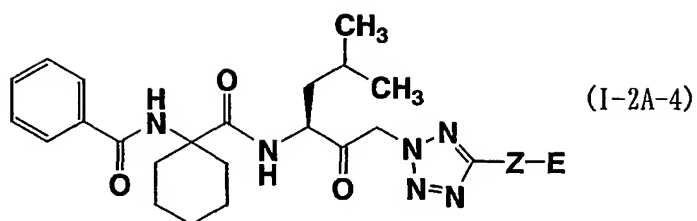
No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 2 1



No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 2 2



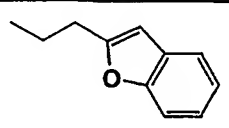
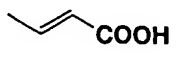
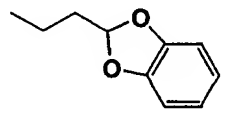
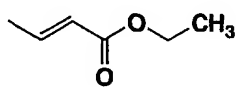
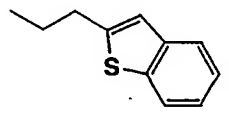
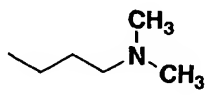
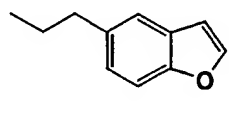
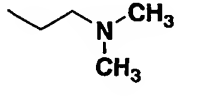
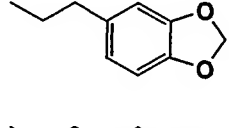
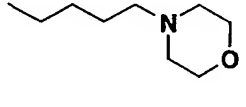
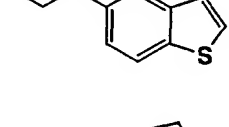
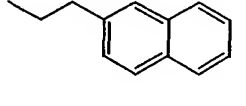
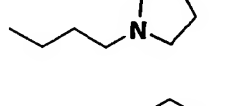
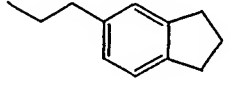
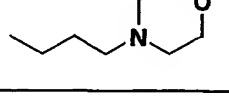
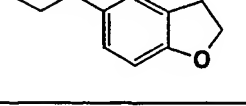
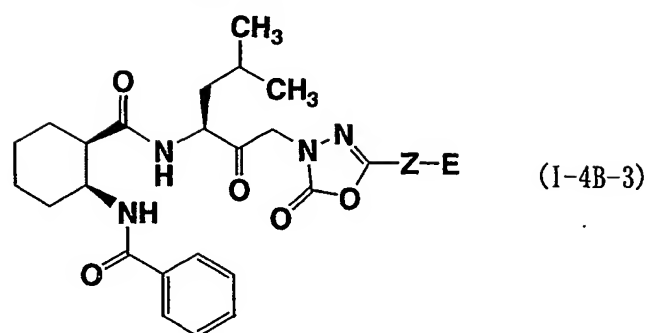
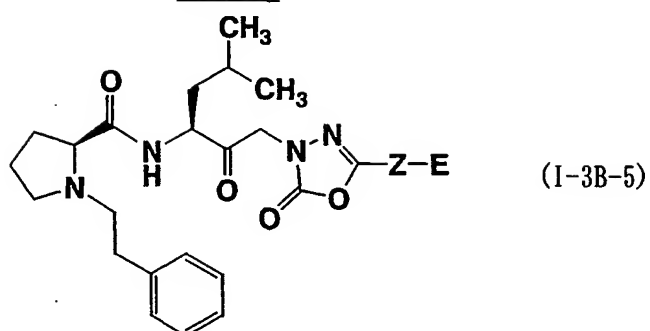
No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 2 3



No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

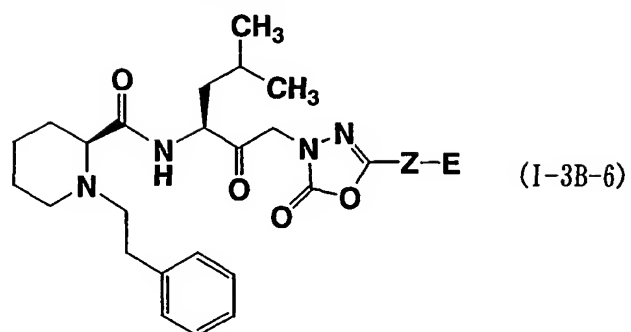
表 2 4



No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

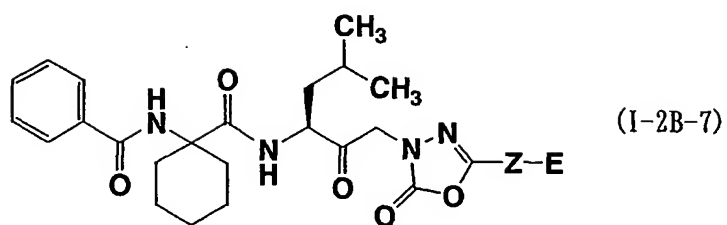


表 2 5



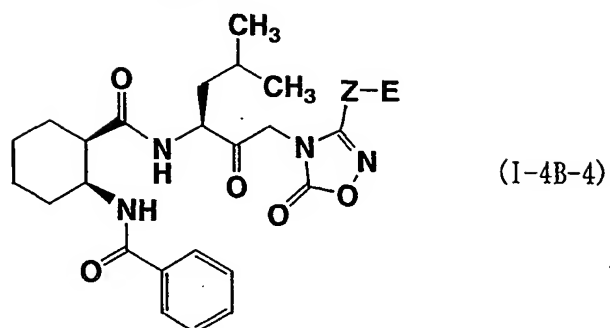
No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 26



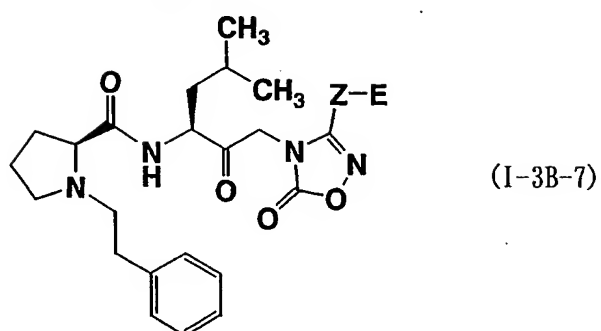
No.	—Z—E	No.	—Z—E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 27



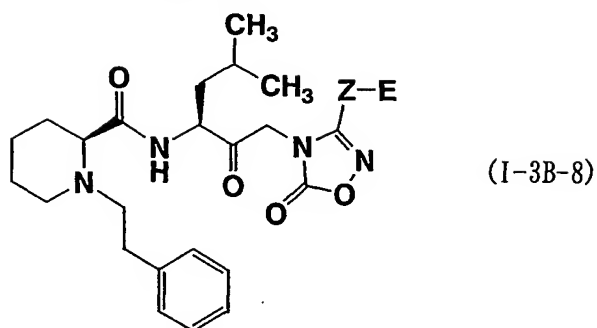
No.	—Z-E	No.	—Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 28



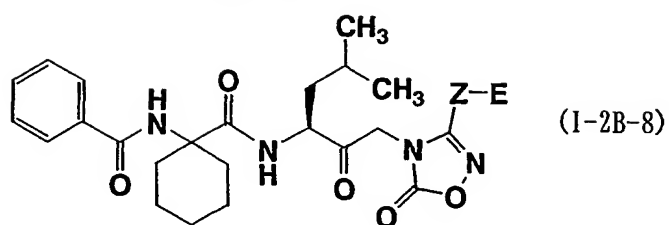
No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 29



No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

表 30

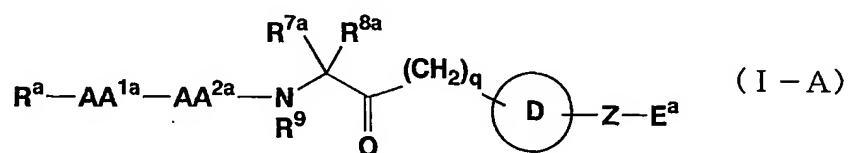


No.	-Z-E	No.	-Z-E
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

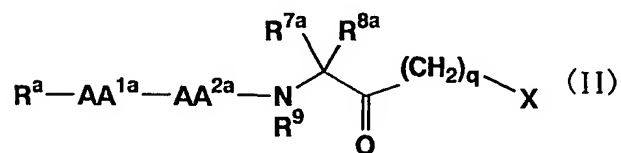
## [本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法で製造することができる。

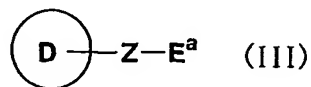
- (1) Rが水素原子を表わさず、化合物中にカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基、ホスホノ基を有さない一般式 (I-A)



- (式中、 $R^a$ はRと同じ意味を表わすが、水素原子は表わさず、 $AA^{1a}$ 、 $AA^{2a}$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $E^a$ は、それぞれ $AA^1$ 、 $AA^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Eと同じ意味を表わすが、その基中にカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基、ホスホノ基を有さず、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



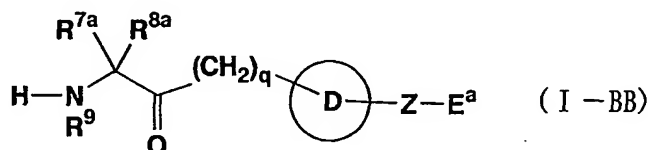
- (式中、Xは脱離基 (例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシル基、トシル基) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



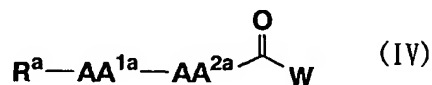
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等）中、塩基（フッ化カリウム、炭酸カリウム等）の存在下、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

また、一般式 (I-A) で示される化合物は一般式 (I-BB)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
一般式 (IV)



(式中、Wは水酸基、ハロゲン原子、または $-\text{O}-\text{COO}$  (C1~4アルキル) 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することもできる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- 15 (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と−20℃〜還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、



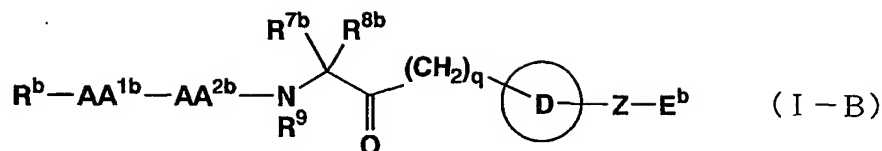
ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等) 中、アミンと 0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、-20 ~ 40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、相当するアミンと 0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

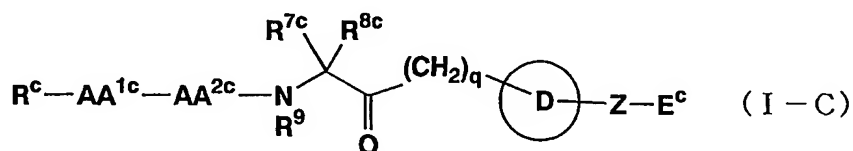
(3) 縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等)を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル等) 中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下または非存在下、縮合剤を用い、活性化剤(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等)を用いるか用いないで、0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

(2) Rが水素原子を表わすか、および/または化合物中に少なくとも1個のカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基、またはホスホノ基を有する一般式(I-B)



- (式中、 $R^b$ 、 $AA^{1b}$ 、 $AA^{2b}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $E^b$ はそれぞれ $R$ 、 $AA^1$ 、 $AA^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $E$ と同じ意味を表わす。ただし、 $R^b$ は水素原子を表わすか、および/または $AA^{1b}$ 、 $AA^{2b}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{8b}$ 、 $E^b$ のうち少なくとも1個は
- 5 カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、またはホスホノ基を有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (I-C)



- (式中、 $R^c$ 、 $AA^{1c}$ 、 $AA^{2c}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8c}$ 、 $E^c$ は、それぞれ $R$ 、 $AA^1$ 、 $AA^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $E$ と同じ意味を表わすが、 $R^c$ がアミノ基の保護基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基)を表わすか、および/または $AA^{1c}$ 、 $AA^{2c}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8c}$ 、 $E^c$ のうち少なくとも1個は、
- 10 相応しい保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、またはホスホノ基を有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、脱保護反応(複数の脱保護反応を組み合わせても構わない。)に付すことによって製造することができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル基が挙げられる。

- 20 水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチル、2-テトラヒドロピラニル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、アセチ

ル、ベンジル基が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

- 5      チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル、メトキシベンジル、メトキシメチル、2-テトラヒドロピラニル、ジフェニルメチル、アセチル基が挙げられる。

- 10      グアニジノ基およびアミジノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

ホスホノ基の保護基としては、例えば、メチル、エチル、フェニル、ベンジル、2, 2, 2-トリクロロエチル、シアノエチル基が挙げられる。

- 15      カルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、およびホスホノ基の保護基としては、前記した以外にも、容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Group in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

脱保護反応は公知であり、例えば

- 20      (1) アルカリ条件下における脱保護、  
         (2) 酸条件下における脱保護、  
         (3) 加水素分解、  
         (4) シリル含有基の脱保護等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 25      (1) アルカリ条件下における脱保護は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化カ

ルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて 0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

- (2) 酸条件下における脱保護は、例えば、溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸、水またはそれらの混合溶媒等) 中、  
5 有機酸 (トリフルオロ酢酸等)、または無機酸 (塩化水素、臭化水素等) もしくはこれらの混合物を用いて 0 ~ 120 °C の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解は、例えば、溶媒 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエトキシエタン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの 2  
10 以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、無機酸 (塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等) または有機酸 (酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等) の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在  
15 下、0 ~ 200 °C の温度で行なわれる。

(4) シリル含有基の脱保護は、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

また、ホスホノ基の脱保護は以下の方法でも行なうことができる。

- 20 (1) メチル、エチル基の脱保護は、有機溶媒 (クロロホルム等) 中、ハロゲン化トリメチルシリル (塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル等) を用いて、アルカリ金属ヨウ化物 (ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) の存在下または非存在下、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。
- 25 (2) フェニル基の脱保護は、有機溶媒 (メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等) 中、または溶媒を用いないで、触媒 (酸化白金等) および

有機酸（酢酸等）または無機酸（塩酸等）の存在下または非存在下、水素ガス雰囲気下、0～50℃の温度で24時間～3日間反応させることにより行なわれる。

- （3）ベンジル基の脱保護は、例えば、上記した加水素分解の反応に従って  
5 行なわれる。

（4）2, 2, 2-トリクロロエチル基の脱保護は、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等）中、または溶媒を用いないで、亜鉛等の微粉末および有機酸（酢酸等）または無機酸（塩酸等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

- 10 （5）シアノエチル基の脱保護は、溶媒（水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ピリジン等）中、または溶媒を用いないで、塩基（トリメチルアミン、ジメチルアミン、*t*-ブチルアミン等）の存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

- 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分ける  
15 ことにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

一般式（II）、一般式（III）、一般式（IV）、一般式（I-BB）、一般式（I-C）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、  
20 または公知の方法により製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。  
25 精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## [本発明化合物の薬理活性]

式 (I) で示される本発明化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することは以下の実験で確認された。

## (i) カテプシンK阻害活性の測定

- 5 カテプシンK酵素反応緩衝液 (50 mmol/L リットル (L) 2- (N-モルホリノ) エタンスルホン酸、2 mmol/L エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、4 mmol/L ジチオスレイトール (DTT) を混合し、pH5.5 に調整) 65  $\mu$ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 5  $\mu$ L、各種濃度合成基質 (t-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-グリ  
10 シル-L-プロリル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 溶液 20  $\mu$ L とカテプシンK酵素液 10  $\mu$ L を混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を励起波長 (Ex) 355 nm、蛍光波長 (Em) 460 nm で測定した。基質および本発明化合物について、複数の適当な濃度の組合せで酵素反応を行ない、Dixon プロットを作製し、グラ  
15 フの交点のX座標の絶対値をKiとした。

その結果、例えば、実施例1 (40) の化合物および実施例3 (7) の化合物の阻害活性のKi値は、それぞれ0.021  $\mu$ M、0.036  $\mu$ Mであった。

## (ii) カテプシンB阻害活性の測定

- 各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミドあるいはカルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド) 溶液 10  $\mu$ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 10  $\mu$ L、  
20 カテプシンB酵素反応緩衝液 (400 mmol/L 酢酸、4 mmol/L EDTA、8 mmol/L DTTを混合し、pH5.5 に調整) 70  $\mu$ L およ  
25 びカテプシンB酵素液 10  $\mu$ L を混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加をEx=355 nm、Em=460 nmで測定した。

## (iii) カテプシンS阻害活性の測定

各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液10 $\mu$ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 $\mu$ L、カテプシンS酵素反応緩衝液（100mmol/L リン酸ナトリウム、2mmol/L EDTA、2mmol/L DTTを混合し、pH6.5に調整）75 $\mu$ LおよびカテプシンS酵素液10 $\mu$ Lを混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加をEx=355nm、Em=460nmで測定した。

その結果、例えば、実施例3（17）の化合物の阻害活性は、1 $\mu$ Mで90%であった。

## (iv) カテプシンL阻害活性の測定

各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはL-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液5 $\mu$ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 $\mu$ L、カテプシンL酵素反応緩衝液（400mmol/L 酢酸、4mmol/L EDTA、8mmol/L DTTを混合し、pH5.5に調整）80 $\mu$ LおよびカテプシンL酵素液10 $\mu$ Lを混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加をEx=355nm、Em=460nmで測定した。

## 20 (v) カルパイン阻害活性の測定

カルシウム依存性プロテアーゼ、生物化学実験法 蛋白分解酵素I, 57(1993)に示された方法を用いて活性を測定した。

## (vi) カスパーゼ-1阻害活性の測定

カスパーゼ-1酵素反応液（20mmol/L 4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸・水酸化ナトリウム緩衝液pH7.4, 10mmol/L 塩化カリウム、1.5mmol/L 塩化マグネシウム、0.1

mmol/L EDTA、10%グリセロール) 50  $\mu$ Lと各種濃度のシステインプロテアーゼ阻害剤溶液50  $\mu$ L、カスパーゼ-1酵素液50  $\mu$ Lおよび各種濃度合成基質(アセチル-L-チロニル-L-バリニル-L-アラニル-L-アスパラギン酸-4-メチル-クロマリル-7-アミド)溶液  
5 100  $\mu$ Lを37℃下で反応させた際の反応液中の蛍光強度を $E_x = 355$  nm、 $E_m = 460$  nmで測定した。

(vii) マウス頭頂骨器官培養系を用いた骨吸収抑制作用の検討

マウス新生児の頭蓋骨片をシステインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液(D-Minimal essential medium にペニシリンGカリウム(終濃度100 U/mL)、  
10 L)、硫酸ストレプトマイシン(終濃度0.1mg/mL)、ウシ血清アルブミン(終濃度0.1%)、グルタミン(終濃度0.3mg/mL)を混合)で37℃下で培養し、培地のカルシウム濃度を測定した。

(viii) ウサギ破骨細胞を用いた骨吸収窩形成試験

ウサギの骨より採取した破骨細胞をウシ皮質骨、象牙あるいは歯クジラの  
15 歯のスライス上に播種し、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液( $\alpha$ -Minimal essential medium に終濃度5%でウシ胎仔血清を混合)中で37℃下で培養後、破骨細胞によってスライス上に形成される吸収窩を観察した。

(ix) 抗原感作マウス脾細胞を用いた免疫反応抑制効果の検討

20 卵白アルブミン(OVA)で複数回感作したマウスから脾臓細胞を採取し、これをOVAで刺激した際に惹起される免疫反応に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の抑制効果を、培養液の各種サイトカイン濃度あるいは免疫グロブリン濃度を指標に検討した。

(x) ラットPTH高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

25 ラットに30  $\mu$ g/mLの副甲状腺ホルモン(PTH)溶液を静脈内投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤



（強制経口投与、腹腔内投与）の効果を血中カルシウム濃度を指標に検討した。

(xi) T P T x ラット P T H r P 誘発高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収効果の検討

- 5 絶食した甲状腺および副甲状腺を摘出したラットに副甲状腺ホルモン関連ペプチド（P T H r P）を皮下投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤（強制経口投与、腹腔内投与）の効果を血中カルシウム濃度を指標に測定した。

〔毒性〕

- 10 本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

産業上の利用可能性

〔医薬品への適用〕

- 15 ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物はシステインプロテアーゼを阻害活性を有するので、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（A I D S）、A I D S 関連疾患（A R C）、成人T細胞白血病、毛
- 20 様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H I VまたはH T L V - 1 関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（D I C）
- 25

- 等)、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、
- 5 慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等)、免疫応答の異常による疾患(移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等)、乾癬、慢性関節リウマチ等)、自己免疫性疾患(インスリン依存性(I型)糖尿病、全身性エリテマトーデ
- 10 ス、橋本病、多発性硬化症等)、生体構成蛋白質の分解による疾患(筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害(胆汁鬱滞性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、虚血性疾患(脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等)、ショック(敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等)、循環
- 15 器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術(PTCA)後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)およびAIDS関連疾患(ARC)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾患(アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷
- 20 性脊髄傷害等)、肺傷害(肺線維症等)、骨吸収性疾患(骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)などの疾患の予防および/または治療剤として有用である。

- 一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、また
- 25 はその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
- 5 静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 10 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 15 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
- 20 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
- 25 れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、

シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含む含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含む含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

25 発明を実施するための最良の形態

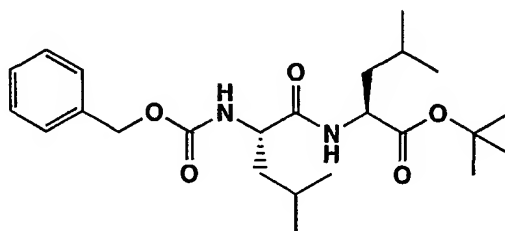
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

### 参考例 1

- 10 N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル-L-ロイシン t-ブチルエステル



- アルゴンガス雰囲気下、N-ベンジルオキシカルボニルロイシン (26.5 g) およびロイシン t-ブチルエステル塩酸塩 (22.4 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に、0℃で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (14.2 g) および1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) 塩酸塩 (20.1 g) を加えた。次いで、N-メチルモルホリン (11.5 ml) を、5分間かけて加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮し、氷水と酢酸エチルを加えた。析出したHOBtを溶解させるために、炭酸水素ナトリウムを加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して以下の物性値を有

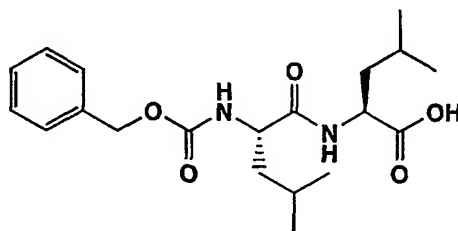
する標題化合物 (43.2 g) を得た。

TLC : Rf 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (s, 5H, Ph), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.54-4.38 (m, 1H, CH of Leu), 4.28-4.06 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.46 (s, 9H, tBu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 参考例 2

N-ベンジルオキシカルボニル-L-ロイシル-L-ロイシン



10

参考例 1 で製造した化合物 (42.9 g) に、0℃で 90%トリフルオロ酢酸 (200 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエン共沸後、減圧下で乾燥した。乾燥物にエーテル/石油エーテル (100 ml / 400 ml) 混合溶媒を加え、2 時間攪拌した。析出した白色の固体をろ取り、乾燥して以下の物性値を有する標題化合物 (36.7 g) を得た。

15

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

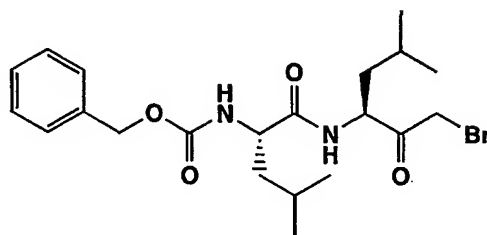
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.40-7.20 (br, 6H, Ph and NH of cbz-Leu), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.30-4.00 (m, 2H, CH of Leu), 1.75-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

20

### 参考例 3

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘ

キシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミ  
ド



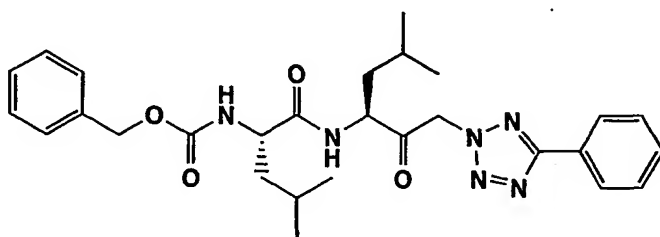
- アルゴンガス雰囲気下、参考例2で製造した化合物(18.9g)のテトラヒド  
5 ロフラン(100ml)溶液に、 $-8^{\circ}\text{C}$ でN-メチルモルホリン(7.15ml)  
を加え、10分間攪拌した。次いで、クロロギ酸エチル(5.74ml)を15分  
かけて滴下し、1時間 $-8^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。反応液に、ジアゾメタンのエーテ  
ル溶液を加え、2時間攪拌した。TLCでジアゾケトンの生成を確認した後、  
反応液に47%臭化水素酸/酢酸(1/1)混合物を $0^{\circ}\text{C}$ で加え、15分間  
10 攪拌した。反応液に、水、酢酸エチルおよびヘキサンを加え分液した。水層  
を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水(5回)で洗浄した後、飽和  
炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸  
エチル=9:1 $\rightarrow$ 4:1)で精製して、以下の物性値を有する標題化合物(10.0  
15 g)を得た。

TLC: 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3) ;

- NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (s, 5H, Ph), 6.53 (br, 1H, NH of Leu-Leu), 5.16 (d, J = 7.8  
Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 4.86-4.70 (m, 1H, CH of Leu), 4.28-3.90 (m, 3H, CH of  
Leu, and  $\text{CH}_2$  of  $\text{LeuCH}_2\text{Br}$ ), 1.80-1.40 (m, 6H,  $\text{CH}_2$  and CH of Leu), 1.05-0.80 (m,  
20 12H,  $\text{CH}_3$  of Leu)。

### 実施例 1

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-フェニルテトラゾール-2-イル)  
-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニ  
ルアミノ-4-メチルペンタンアミド



- 5 アルゴンガス雰囲気下、5-フェニルテトラゾール (193 mg) および  
フッ化カリウム (153 mg) のジメチルホルムアミド (DMF) (5 ml)  
溶液を、30分間攪拌した。反応液に、参考例3で製造した化合物 (300  
mg) を室温で加え、2時間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分  
10 液し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリ  
ウム、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣  
をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=200：1)  
で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (290 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3) ;

- 15 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 8.14-  
8.00 (m, 2H, 2- and 6-CH of Ph-tet), 7.70-7.50 (m, 4H, other CH of Ph-tet, and NH  
of cbz-Leu), 7.40-7.20 (m, 5H, Ph of cbz), 5.99 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of  
COCH<sub>2</sub>N), 5.87 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>),  
4.60-4.42 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.35 (m, 6H,  
CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

20

#### 実施例1 (1) ~ 1 (54)

参考例3で製造した化合物またはそれに代わる化合物、および相当するテ

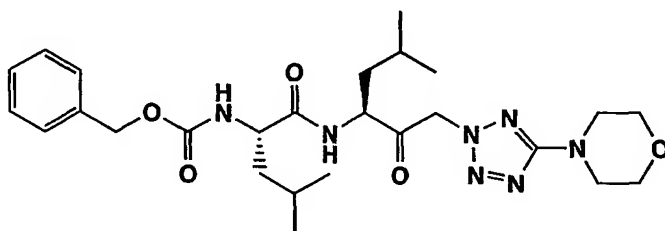


トラゾール化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行なって、以下の化合物を得た。なお実施例中、テトラゾール基の結合手が異なる（具体的には、1 位と 2 位）対の化合物が存在するが、それらは実施例 1 の操作の最終過程において、カラムクロマトグラフィーによって分離することにより得た。

5

#### 実施例 1 (1)

2 (S) - N - ( 3 (S) - 1 - ( 5 - モルホリノテトラゾール - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル ) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

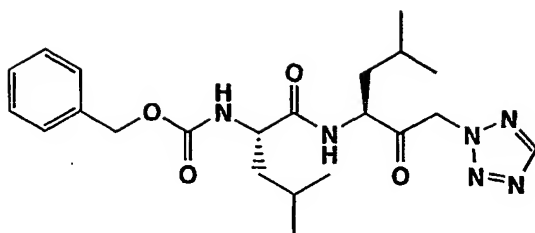
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33 (brs, 5H, Ph), 6.64 (d, J=6.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.48 (d, J=18.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.32 (d, J=18.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.19 (d, J=8.2 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.65 (brs, 1H, CH of Leu), 4.19 (brs, 1H, CH of Leu), 3.80 (t, J=4.6 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub> of Mor.), 3.47 (t, J=4.6 Hz, 4H, NCH<sub>2</sub> of Mor.), 2.00-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of iBu), 1.05-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of iBu)。

15

#### 実施例 1 (2)

2 (S) - N - ( 3 (S) - 1 - ( テトラゾール - 2 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル ) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

20

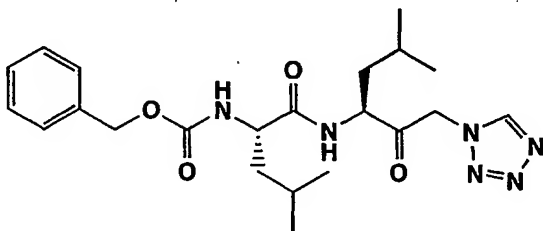


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 1 : 9) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.02 (s, 1H, 5-CH of tet.), 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.34 (s, 5H, Ph),  
 5 6.05-5.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.55-4.38 (m, 1H, CH of Leu), 4.15-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of iBu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of iBu)。

### 実施例 1 (3)

- 10 2 (S) -N- (3 (S) -1- (テトラゾール-1-イル) -2-オキソ  
 -5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4  
 -メチルペンタンアミド



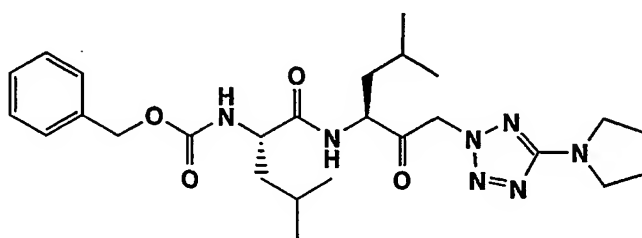
TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 1 : 9) ;

- 15 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.23 (s, 1H, 5-CH of tet.), 8.52 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 5.90-5.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.60-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.15-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.35 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH

of iBu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of iBu)。

#### 実施例 1 (4)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (ピロリジン - 1 - イル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



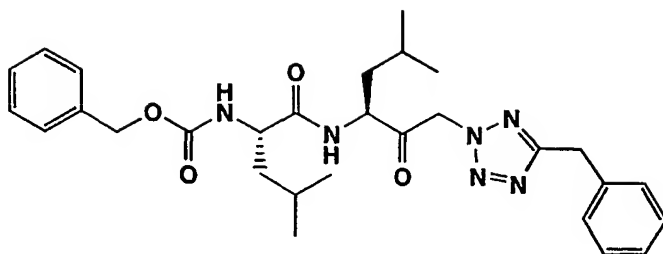
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.34 (s, 5H, Ph), 5.63 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.55-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-3.95 (m, 1H, CH of Leu), 3.50-3.20 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> of pyrrolidine), 1.93 (brs, 4H, other of pyrrolidine), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

15

#### 実施例 1 (5)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - ベンジルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

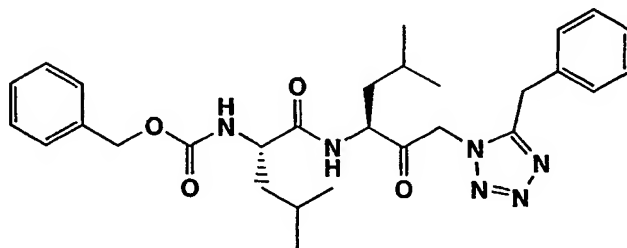


TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.45-7.00 (m, 10H, two Ph), 5.88 (d, J = 19.1 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.75 (d, J = 19.1 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.55-4.30 (m, 1H, CH of Leu), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>tet), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.89 (brs, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 1 (6)

2 (S) - N - ( 3 (S) - 1 - ( 5 - ベンジルテトラゾール - 1 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル ) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



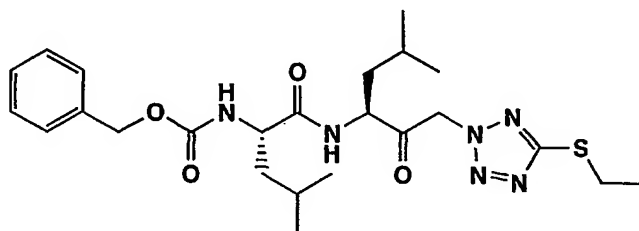
15 TLC : R f 0.14 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.40-7.10 (m, 10H, two Ph), 5.68 (d, J = 18.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.56 (d, J = 18.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.00 (s, 2H,

CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.50-4.30 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 3H, CH of Leu, and CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>tet), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 5 実施例 1 (7)

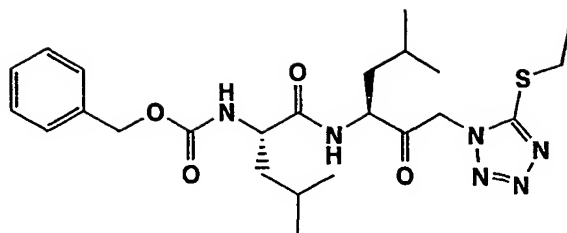
2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - エチルチオテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



- 10 T L C : R f 0.67 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.33 (s, 5H, Ph), 5.89 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.76 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.60-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> of SEt), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of SEt), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。
- 15

#### 実施例 1 (8)

- 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - エチルチオテトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド
- 20

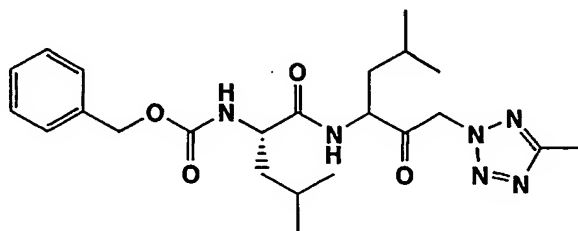


TLC : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.34 (s, 5H, Ph), 5.54 (d, J = 18.6 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.40 (d, J = 18.6 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.50-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-3.95 (m, 1H, CH of Leu), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> of SEt), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of SEt), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 1 (9)

2 (S) - N - (1 - (5 - メチルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキシ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



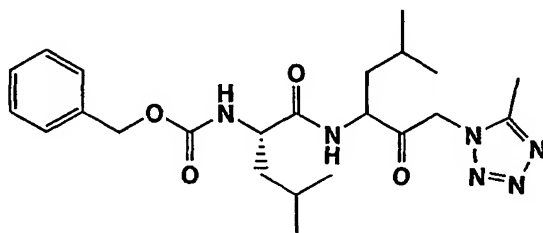
15 TLC : R f 0.57 and 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4, HPTLC) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.65 and 8.52 (each d, each J = 7.0 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.62-7.48 (m, 1H, NH of cbz-Leu), 7.34 (brs, 5H, Ph), 5.95-5.60 (m,

2H, COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.53-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.15-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>tet), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 5 実施例 1 (10)

2 (S) -N- (1 - (5 -メチルテトラゾール -1 -イル) -2 -オキソ -5 -メチル -3 -ヘキシル) -2 -ベンジルオキシカルボニルアミノ -4 -メチルペンタンアミド

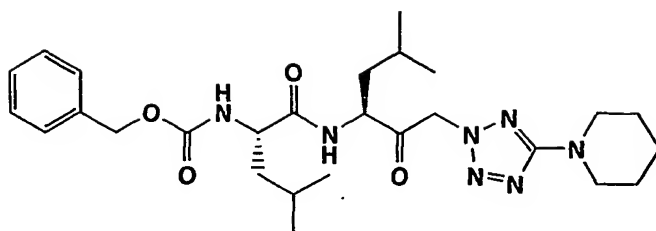


10 TLC : R f 0.14 and 0.10 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4, HPTLC) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.80-8.60 (m, 1H, NH of Leu-Leu), 7.65-7.55 (m, 1H, NH of cbz-Leu), 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 5.75-5.40 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>N), 5.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>), 4.50-4.30 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-3.95 (m, 1H, CH of Leu), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>tet), 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 1 (11)

2 (S) -N- (3 (S) -1 - (5 -ピペリジノテトラゾール -2 -イル) -2 -オキソ -5 -メチル -3 -ヘキシル) -2 -ベンジルオキシカルボニルアミノ -4 -メチルペンタンアミド

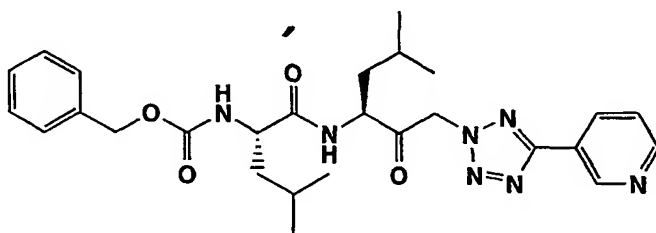


TLC : R f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.32 (s, 5H, Ph of cbz), 5.65 (d, J = 18.0 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.51 (d, J = 18.0 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.50-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 3.50-3.20 (m, 4H, NCH<sub>2</sub> of piperidine), 1.80-1.30 (m, 12H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu, and the other CH<sub>2</sub> of piperidine), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 1 (12)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3-ピリジル) テトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15 TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

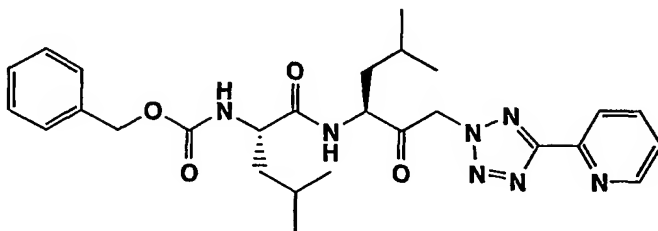
NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 2-CH of pyridine), 8.75 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H, 6-CH of pyridine), 8.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 8.41 (ddd, J = 8.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H, 4-CH of pyridine), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.8



Hz, 1H, 5-CH of pyridine), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.33 (s, 5H, Ph), 6.03 (d, J = 17.9 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.91 (d, J = 17.9 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.60-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 1 (13)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2 - ピリジル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

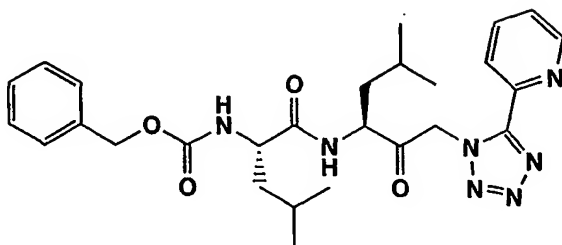


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 6-CH of pyridine), 8.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-CH of pyridine), 8.02 (ddd, J = 7.8, 7.8, 2.0 Hz, 1H, 4-CH of pyridine), 7.64-7.52 (m, 2H, 5-CH of pyridine, and NH of cbz-Leu), 7.34 (s, 5H, Ph), 6.03 (d, J = 18.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.91 (d, J = 18.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.60-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.35 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 1 (14)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2 - ピリジル) テトラゾール - 1

－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル)－2－ベンジルオキシ  
カルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド

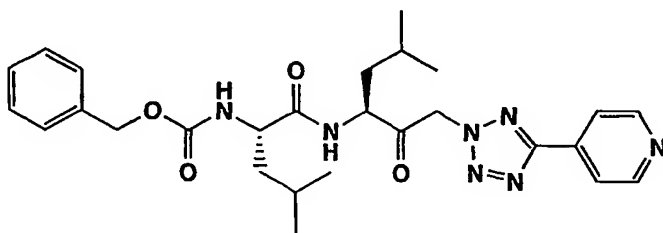


TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 6-CH of pyridine), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-CH of pyridine), 8.08 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H, 4-CH of pyridine), 7.68-7.50 (m, 2H, 5-CH of pyridine, and NH of cbz-Leu), 7.33 (s, 5H, Ph), 5.94 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>N), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.70-4.50 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu),
- 10 1.80-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 1 (15)

- 2 (S)－N－(3(S)－1－(5－(4－ピリジル)テトラゾール－2  
－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル)－2－ベンジルオキシ  
15 カルボニルアミノ－4－メチルペンタンアミド



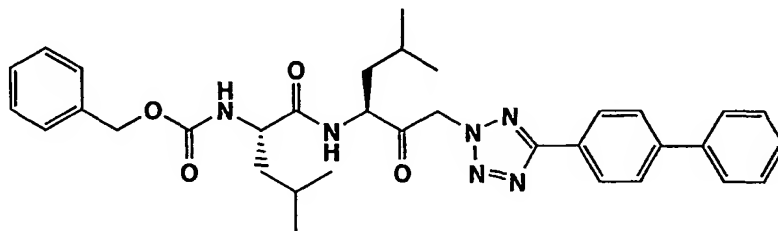
TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 2- and 6-CH of

pyridine), 8.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, 3- and 5-CH of pyridine), 7.58 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 7.34 (s, 5H, Ph), 6.06 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, CH of  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 5.93 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H, CH of  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  of cbz), 4.60-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.20-4.00 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.30 (m, 6H,  $\text{CH}_2$  and CH of Leu), 1.00-0.70 (m, 12H,  $\text{CH}_3$  of Leu)。

### 実施例 1 (16)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2  
10 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

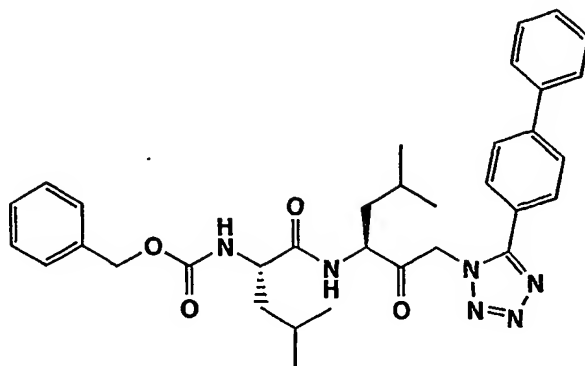


TLC : R f 0.37 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.89-7.84 (m, 1H, aromatic), 7.59-7.42 (m, 3H, aromatic), 7.32 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ), 7.30-7.16 (m, 5H, aromatic), 6.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, NHCH), 5.57 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, COCHH), 5.38 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, COCHH), 5.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NHCH), 5.09 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.64-4.54 (m, 1H, NCH), 4.23-4.13 (m, 1H, NCH), 1.66-1.45 (m, 6H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ), 0.96-0.84 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ )。

### 20 実施例 1 (17)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (1, 1' - ビフェニル - 4 - イル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2

ーペンジルオキシカルボニルアミノー４－メチルペンタンアミド

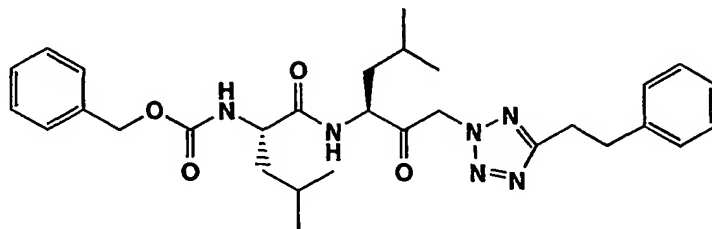


TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.67-7.44 (m, 4H, aromatic), 7.33-7.13 (m, 10H,  
 5 Cbz-aromatic and aromatic), 6.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CONH of P1 Leu), 5.06-5.01  
 (m, 3H, PhCH<sub>2</sub>O and CONH of P2 Leu), 4.75 (d, J = 18.4 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.52  
 (d, J = 18.4 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.34-4.24 (m, 1H, NCH of P1 Leu), 4.12-4.01 (m,  
 1H, NCH of P2 Leu), 1.65-1.11 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub> of each Leu), 0.92-0.89 (m,  
 6H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.78 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>  
 10 of Leu)。

#### 実施例 1 (18)

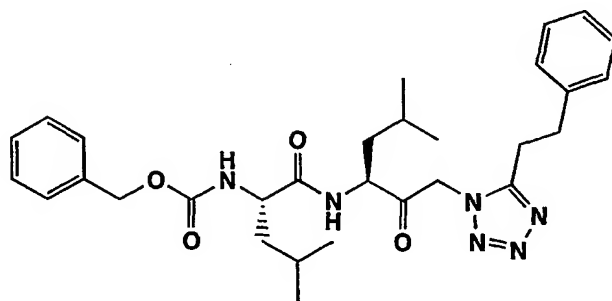
2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2-フェニルエチル) テトラゾール  
 ルー 2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ペンジル  
 15 オキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H, Cbz-aromatic), 7.29-7.19 (m, 5H,  
 aromatic), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H, CONH), 5.64 (d, J = 18.0 Hz, 1H, COCHH),  
 5.47 (d, J = 18.0 Hz, 1H, COCHH), 5.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H, CONH), 5.11 (s, 2H,  
 5 PhCH<sub>2</sub>O), 4.73-4.58 (m, 1H, NCH), 4.26-4.15 (m, 1H, NCH), 3.27-3.06 (m, 4H,  
 PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68-1.43 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub>CH), 0.96-0.87 (m, 12H, CH<sub>3</sub>).

### 実施例 1 (19)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2 - フェニルエチル) テトラゾー  
 10 ルー 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジル  
 オキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

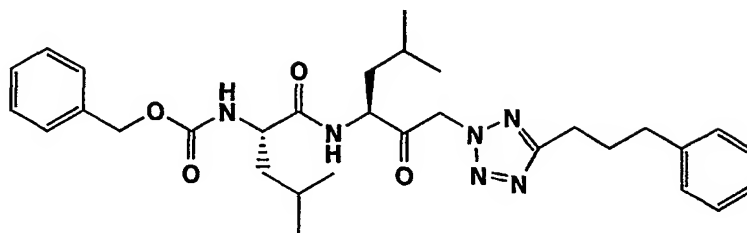


TLC : R f 0.61 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32 (s, 5H, Cbz-aromatic), 7.29-7.15 (m, 5H,  
 15 aromatic), 6.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H, CONH), 5.21-4.93 (m, 5H, CONH, COCH<sub>2</sub> and  
 PhCH<sub>2</sub>O), 4.44-4.34 (m, 1H, NCH), 4.22-4.12 (m, 1H, NCH), 3.16-2.95 (m, 4H,  
 PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.67-1.44 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub>CH), 0.96-0.87 (m, 12H, CH<sub>3</sub>).

### 実施例 1 (20)

20 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (3 - フェニルプロピル) テトラゾー  
 ルー 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジル

ルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



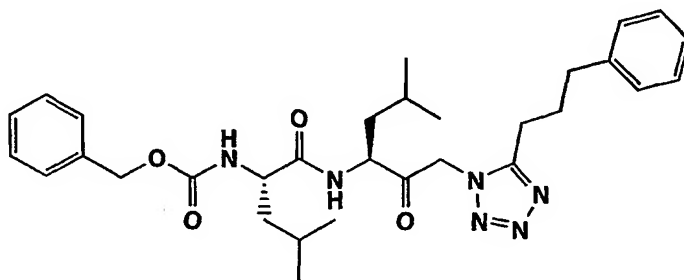
TLC : R f 0.69 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33 (s, 5H, Cbz-aromatic), 7.30-7.17 (m, 5H, aromatic), 6.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CONH), 5.63 (d, J = 18.0 Hz, 1H, COCHH), 5.47 (d, J = 18.0 Hz, 1H, COCHH), 5.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CONH), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.73-4.59 (m, 1H, NCH), 4.25-4.14 (m, 1H, NCH), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (t, J = 8.0 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1.78-1.43 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub>CH), 0.96-0.86 (m, 12H, CH<sub>3</sub>).

10

#### 実施例 1 (21)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3-フェニルプロピル) テトラゾール-1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジ  
ルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

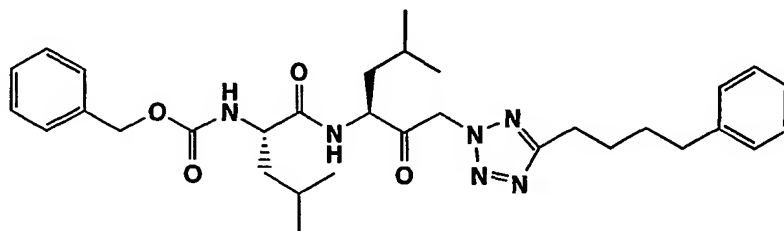
TLC : R f 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32 (s, 5H, Cbz-aromatic), 7.28-7.16 (m, 5H,

- aromatic), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, CONH), 5.38 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H, COCHH),  
 5.13 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H, CONH), 5.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, COCHH), 5.09 (s, 2H,  
 PhCH<sub>2</sub>O), 4.49-4.39 (m, 1H, NCH), 4.23-4.13 (m, 1H, NCH), 2.76-2.63 (m, 4H,  
 CCH<sub>2</sub> and PhCH<sub>2</sub>), 2.20-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.77-1.41 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub>CH),  
 5 0.97-0.88 (m, 12H, CH<sub>3</sub>)。

### 実施例 1 (22)

- 2 (S)-N-(3 (S)-1-(5-(4-フェニルブチル) テトラゾール  
 ル-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジル  
 10 オキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

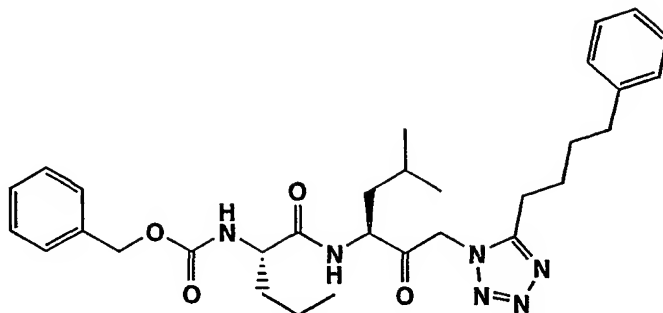


- TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2);  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.10 (m, 10H, two Phs), 6.58 (d,  $J = 6.2$  Hz,  
 1H, NH of Leu-Leu), 5.63 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.47 (d,  $J = 17.7$   
 15 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.23-5.05 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.73-  
 4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.10 (m, 1H, CH of Leu), 2.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  
 CH<sub>2</sub>tet), 2.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 1.90-1.40 (m, 10H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu,  
 and CH<sub>2</sub>Ctet and CH<sub>2</sub>CPh), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 20 実施例 1 (23)

- 2 (S)-N-(3 (S)-1-(5-(4-フェニルブチル) テトラゾール  
 ル-1-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジル

オキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



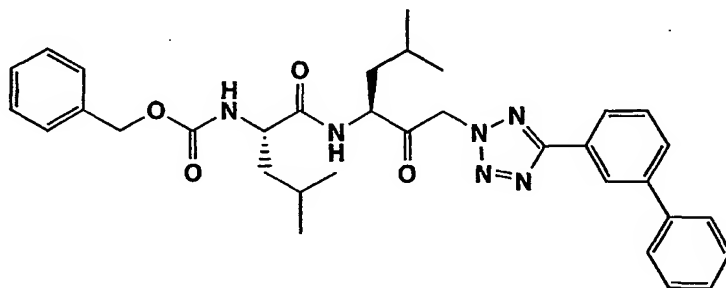
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 10H, two Phs), 6.85 (brs, 1H, NH of  
 5 Leu-Leu), 5.42 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.25-5.00 (m, 4H, NH of  
 cbz-Leu, CH<sub>2</sub> of cbz, and CH of COCH<sub>2</sub>N), 4.50-4.35 (m, 1H, CH of Leu), 4.25-  
 4.10 (m, 1H, CH of Leu), 2.75-2.50 (m, 4H, CH<sub>2</sub>tet and CH<sub>2</sub>Ph), 1.90-1.40 (m,  
 10H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu, and CH<sub>2</sub>Ctet and CH<sub>2</sub>CPh), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of  
 Leu)。

10

#### 実施例 1 (24)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1' -ビフェニル-3-イル)  
 テトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2  
 -ペンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

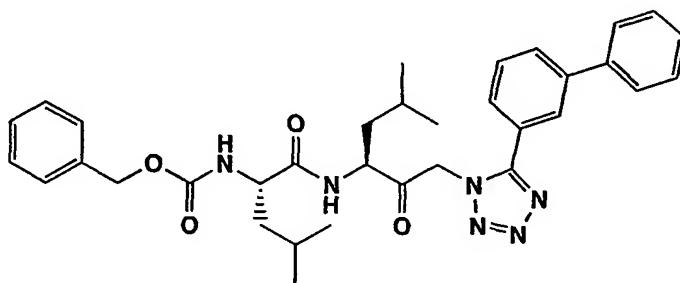
TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;



NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.40 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, aromatic), 8.13 (dt,  $J = 7.2, 1.8$  Hz, 1H, aromatic), 7.73-7.37 (m, 7H, aromatic), 7.32 (s, 5H, Cbz-aromatic), 6.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CONH of P1 Leu), 5.75 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.59 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CONH of P2 Leu), 5.11 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.75-4.65 (m, 1H, NCH of P1 Leu), 4.28-4.17 (m, 1H, NCH of P2 Leu), 1.79-1.48 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CHMe}_2$  of each Leu), 0.97-0.88 (m, 12H,  $\text{CH}_3$  of each Leu)。

### 実施例 1 (25)

10 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1' -ビフェニル-3-イル) テトラゾール-1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



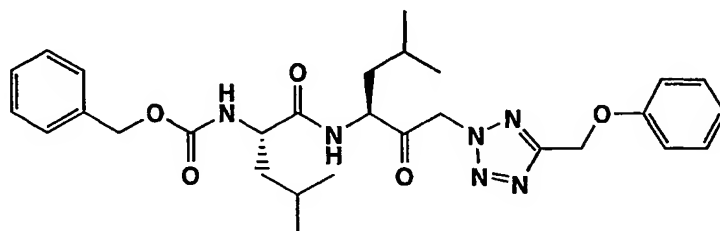
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (トルエン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.84-7.76 (m, 2H, aromatic), 7.64-7.41 (m, 7H, aromatic), 7.41 (s, 5H, Cbz-aromatic), 6.72 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, CONH of P1 Leu), 5.58 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.35 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.06-5.03 (m, 3H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$  and CONH of P2 Leu), 4.57-4.47 (m, 1H, NCH of P1 Leu), 4.19-4.08 (m, 1H, NCH of P2 Leu), 1.64-1.40 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CHMe}_2$  of each Leu), 0.93-0.84 (m, 12H,  $\text{CH}_3$  of each Leu)。

20

実施例 1 (26)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - フェノキシメチルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

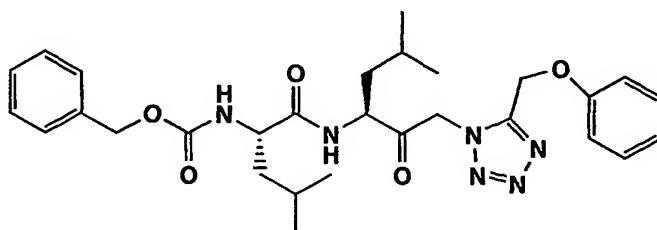
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.20 (m, 7H, Ph of cbz, and 3- and 5-CH of OPh), 7.10-6.95 (m, 3H, 2-, 4- and 6-CH of OPh), 6.63 (br, 1H, NH of Leu-Leu), 5.72 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.54 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OPh), 5.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.70-4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.15 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu).

10

実施例 1 (27)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - フェノキシメチルテトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

15

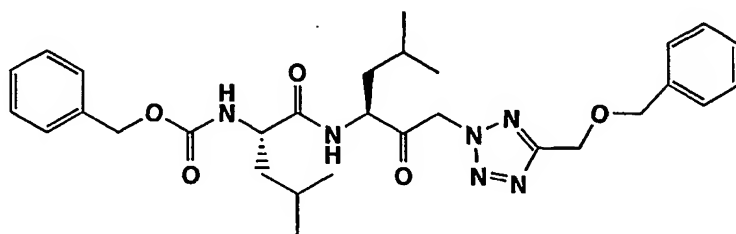


TLC : Rf 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 7H, Ph of cbz, and 3- and 5-CH of OPh), 7.10-6.90 (m, 3H, 2-, 4- and 6-CH of OPh), 6.73 (br, 1H, NH of Leu-Leu), 5.63 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.43 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OPh), 5.20-5.05 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.60-4.45 (m, 1H, CH of Leu), 4.25-4.10 (m, 1H, CH of Leu), 1.75-1.35 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.75 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 1 (28)

- 10 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-ベンジルオキシメチルテトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

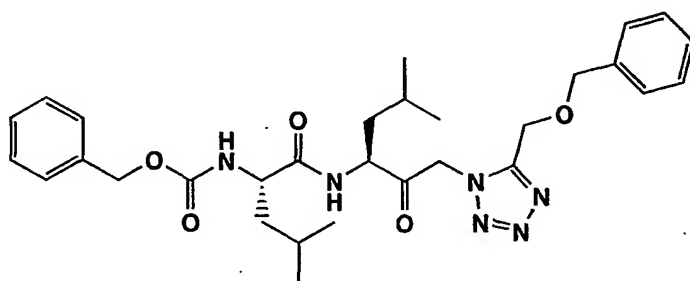


TLC : Rf 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.20 (m, 10H, Ph), 6.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.70 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.53 (d, J = 17.0 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.81 (s, 2H, tetCH<sub>2</sub>O), 4.70-4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.66 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.30-4.15 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.85 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。
- 20

#### 実施例 1 (29)

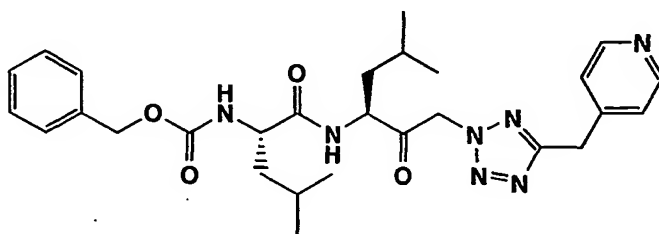
2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - ベンジルオキシメチルテトラゾール  
- 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオ  
キシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



- 5 TLC : R f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;  
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.20 (m, 10H, Ph), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H,  
NH of Leu-Leu), 5.57 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.36 (d, J = 17.8 Hz,  
1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.20-5.05 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.80 (s,  
2H, tetCH<sub>2</sub>O), 4.60-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.30-4.10 (m,  
10 1H, CH of Leu), 2.00-1.20 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.75 (m, 12H, CH<sub>3</sub>  
of Leu)。

#### 実施例 1 (30)

- 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ピリジルメチル) テトラゾール  
15 ル - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジル  
オキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

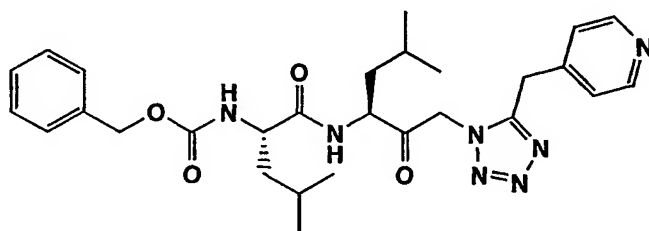


TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 2- and 6-CH of pyr.), 7.33 (s, 5H, Ph), 7.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 3- and 5-CH of pyr.), 6.80-6.55 (m, 1H, NH of Leu-Leu), 5.68 and 5.65 (each d, J = 17.8 Hz, total 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.50 and 5.48 (each d, J = 17.8 Hz, total 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.24-5.05 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.70-4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.10 (m, 3H, CH of Leu, and CH<sub>2</sub> of tetCH<sub>2</sub>pyr.), 1.90-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 1 (31)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ピリジルメチル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジル オキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

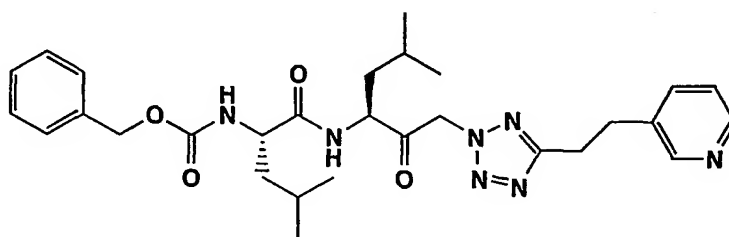


15 TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.55 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 2- and 6-CH of pyr.), 7.33 (s, 5H, Ph), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 3- and 5-CH of pyr.), 6.75 (br, 1H, NH of Leu-Leu), 5.40-5.00 (m, 5H, CH<sub>2</sub> of COCH<sub>2</sub>N and cbz, and NH of cbz-Leu), 4.40-4.00 (m, 4H, CH of Leu, and CH<sub>2</sub> of tetCH<sub>2</sub>pyr.), 1.90-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 1 (32)

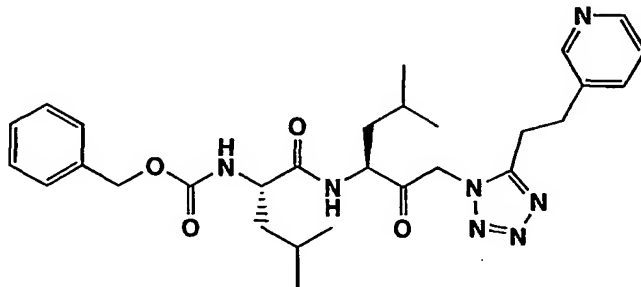
2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2- (3-ピリジル) エチル) テ  
トラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-  
ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



- 5 TLC : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.50-8.40 (m, 2H, 2- and 6-CH of pyr.), 7.52 (dt, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.33 (s, 5H, Ph), 7.21 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H, 5-CH of pyr.), 6.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.65 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH of COCH<sub>2</sub>N), 5.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.70-4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.10 (m, 1H, CH of Leu), 3.30-3.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub> of tetCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pyr.), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。
- 10

#### 実施例 1 (33)

- 15 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2- (3-ピリジル) エチル) テ  
トラゾール-1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-  
ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

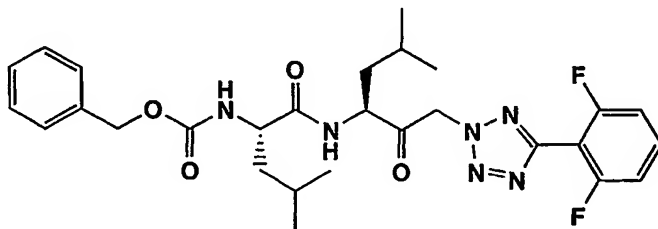


TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 2-CH of pyr.), 8.44 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 7.53 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.31 (s, 5H, Ph), 7.17 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H, 5-CH of pyr.), 6.96 (br, 1H, NH of Leu-Leu),  
 5 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.30-5.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of COCH<sub>2</sub>N), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.35-4.10 (m, 2H, CH of Leu), 3.20-2.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub> of tetCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>pyr.), 1.75-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 1 (34)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

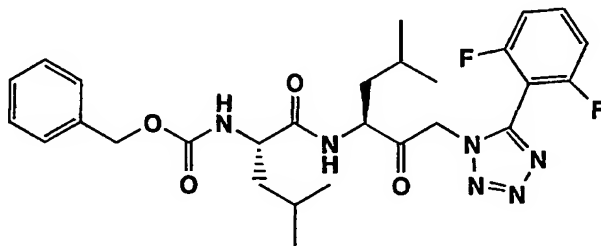


15 TLC : Rf 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.46 (m, 1H, para H against Tetrazole), 7.32 (brs, 5H, Phenyl Hs), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 2H, meta Hs against Tetrazole), 6.67 (brd, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.80 and 5.64 (each d, J = 17.5 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 5.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.69 (m, 1H, alfa CH of Leu), 4.21 (m,  
 20 1H, alfa CH of Leu), 1.81-1.38 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.07-0.78 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

実施例 1 (35)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2, 6-ジフルオロフェニル) テトラゾール-1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



5

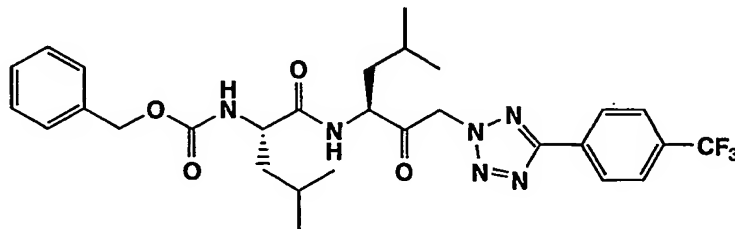
TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.55 (m, 1H, para H against Tetrazole), 7.34 (brs, 5H, Phenyl Hs), 7.09 (t, J = 8.2 Hz, 2H, meta Hs against Tetrazole), 6.52 (brd, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.48 and 5.31 (each d, J = 18.3 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 5.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 4.44 (m, 1H, alfa CH of Leu), 4.11 (m, 1H, alfa CH of Leu), 1.85-1.20 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.02-0.78 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

10

実施例 1 (36)

15 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (4-トリフルオロメチルフェニル) テトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



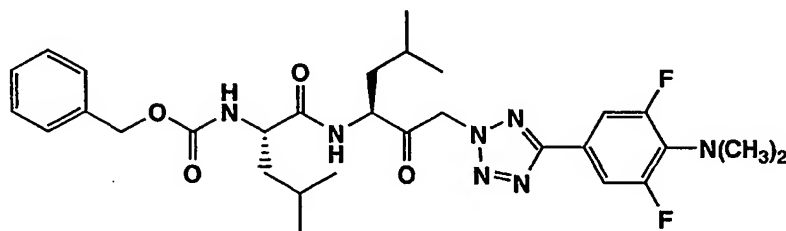


TLC : R f 0.38 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H, m-position against CF<sub>3</sub>),  
 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H, o-position against CF<sub>3</sub>), 7.33 (m, 5H, aromatic Hs), 6.61  
 (brd, J = 9.4 Hz, 1H, NH of amide), 5.76 and 5.60 (each d, J = 17.4 Hz, each 1H,  
 5 COCH<sub>2</sub>Het), 5.13 (m, 3H, NH of Z-Leu, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.70 (m, 1H, CHCO of P1-  
 Leu), 4.21 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.85-1.45 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.05-  
 0.85 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 1 (37)

10 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3, 5-ジフルオロ-4-ジメチ  
 ルアミノフェニル) テトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチルー  
 3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタ  
 ンアミド

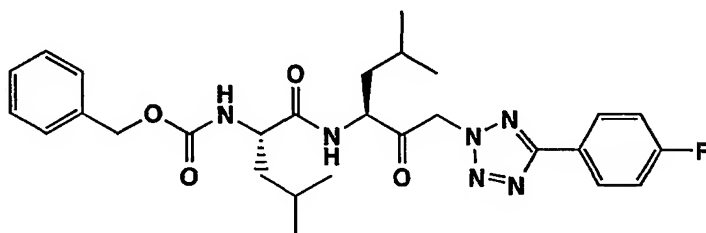


15 TLC : R f 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.61 (d, J = 9.3 Hz, 2H, ortho Hs against Tetrazole),  
 7.33 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.65 (brd, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.70 and 5.55 (each d, J  
 = 17.6 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 5.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O),  
 4.68 (m, 1H, alfa CH of Leu), 4.22 (m, 1H, alfa CH of Leu), 2.96 (t, J = 2.0 Hz, 6H,  
 20 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80-1.40 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.04-0.83 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of  
 isoBu)。

実施例 1 (38)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



5

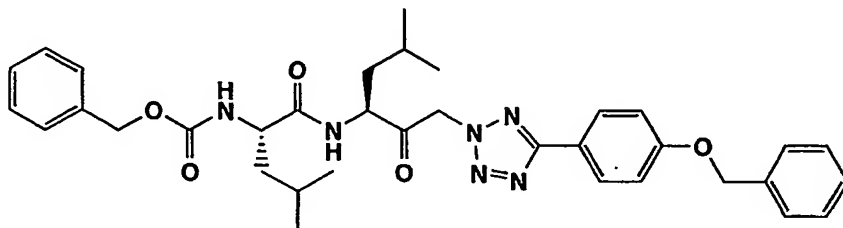
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.13 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 2H, meta CH against F), 7.32 (s, 5H, Ph of cbz), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H, ortho CH against F), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.57 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.15 (m, 1H, CH of Leu), 1.85-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.75 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10

実施例 1 (39)

15 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ベンジルオキシフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

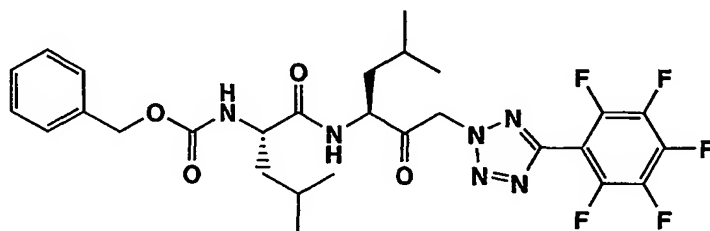


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) :

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.07 (d, J = 9.0Hz, 2H, ortho CH against tet.), 7.50-7.20 (m, 10H, two Phs), 7.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H, meta CH against tet.), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.69 (d, J = 17.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.55 (d, J = 17.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>O), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>O), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.10 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10 实施例 1 (40)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (パーフルオロフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



15 TLC: Rf 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3):

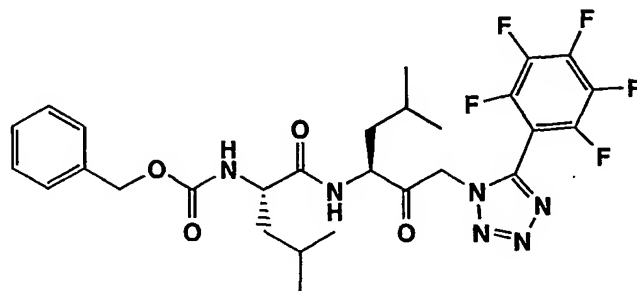
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.61 (brd, J = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.81 and 5.65 (each d, J = 17.4 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 5.18-5.07 (m, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.67 (m, 1H, alfa CH of Leu), 4.21 (m, 1H, alfa CH of Leu), 1.81-1.40 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.03-0.84 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

20

### 实施例 1 (41)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (パーフルオロフェニル) テトラゾ

ールー１－イル)－２－オキソ－５－メチルー３－ヘキシル)－２－ベンジ  
ルオキシカルボニルアミノ－４－メチルペンタンアミド

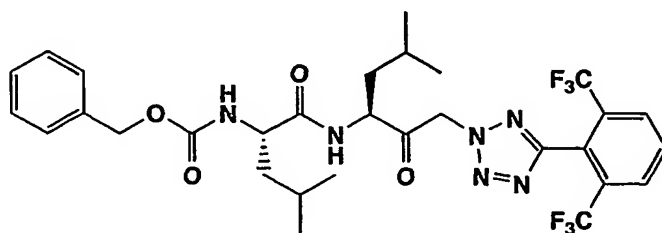


TLC : R f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 5 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.52 (brs, 1H, NH), 5.43 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 4.22 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 4.04 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 1.72-1.30 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.02-0.78 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

#### 10 実施例 1 (42)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチルー 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



15

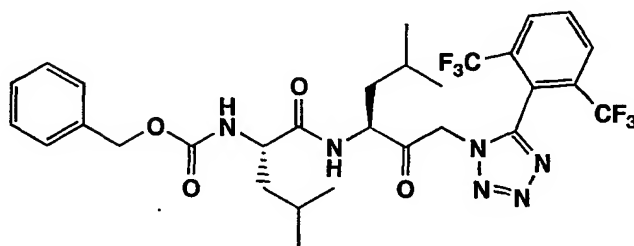
TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H, meta Hs against Tetrazole),

7.81 (brt,  $J = 8.2$  Hz, 1H, para H against Tetrazole), 7.34 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.57 (brd,  $J = 6.8$  Hz, 1H, NH), 5.79 and 5.65 (each d,  $J = 18.2$  Hz, each 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.17-5.07 (m, 1H, NH), 5.11 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.69 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 4.21 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 1.82-1.44 (m, 6H, CHs and  $\text{CH}_2$ s of isoBu), 1.01-0.80 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ s of isoBu)。

#### 実施例 1 (4 3)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 -  
10 ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



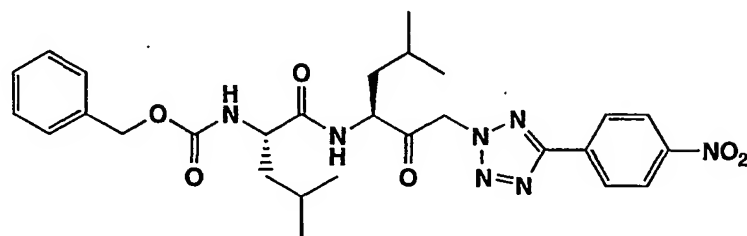
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサノール : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.14-8.02 (m, 2H, meta Hs against Tetrazole), 7.92  
15 (brt,  $J = 8.2$  Hz, 1H, para H against Tetrazole), 7.34 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.55 (brd,  $J = 6.8$  Hz, 1H, NH), 5.15 and 4.99 (each d,  $J = 17.8$  Hz, each 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.12-4.97 (m, 1H, NH), 5.05 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4.45 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 4.07 (m, 1H,  $\alpha$  CH of Leu), 1.72-1.30 (m, 6H, CHs and  $\text{CH}_2$ s of isoBu), 1.00-0.78 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ s of isoBu)。

20

#### 実施例 1 (4 4)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ニトロフェニル) テトラゾール

ル-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジル  
オキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



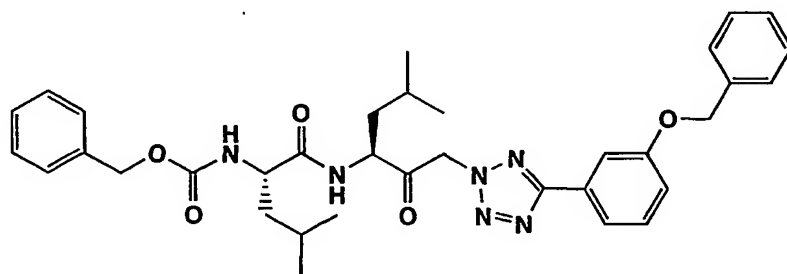
TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3);

- 5 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (s, 4H, CHs of Nitrophenyl), 7.33 (brs, 5H, Phenyl Hs), 6.66 (brd, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 5.78 and 5.63 (each d, J = 17.5 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 5.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.13 and 5.10 (each d, J = 12.0 Hz, each 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.69 (m, 1H, alfa CH of Leu), 4.23 (m, 1H, alfa CH of Leu), 1.83-1.64 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.07-0.84 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

10

#### 実施例1 (45)

2 (S)-N-(3 (S)-1-(5-(3-ベンジルオキシフェニル)テ  
トラゾール-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-  
ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

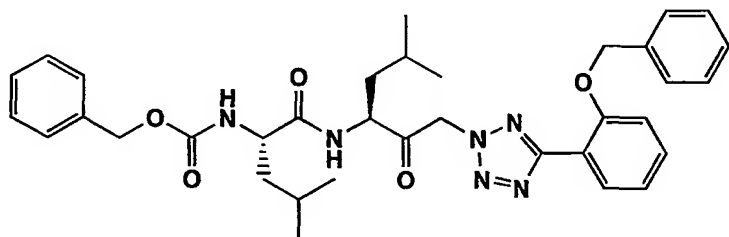
TLC: R<sub>f</sub> 0.65 (n-ヘキサン:酢酸エチル=6:4);

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85-7.70 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.50-7.20

(m, 11H, Ph of cbz and BnO, and meta CH against tet.), 7.08 (ddd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1H, para CH against tet.), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.72 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.25-5.00 (m, 5H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz and BnO), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 4.30-4.15 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 1 (46)

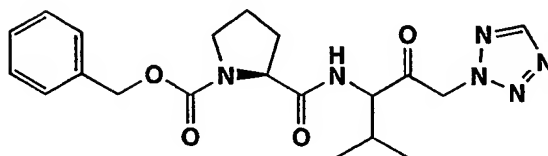
2 (S)-N-(3-(S)-1-(5-(2-ベンジルオキシフェニル)テ  
10 トラゾール-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-  
ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (n-ヘキサン:酢酸エチル=6:4);  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, ortho CH against tet.),  
15 7.50-7.25 (m, 11H, CH of Phs), 7.15-7.05 (m, 2H, meta CH against tet.), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.60 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of BnOPh), 5.20-5.00 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 4.25-4.15 (m, 1H, CH of Leu), 1.75-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu).  
20 Leu)。

#### 実施例 1 (47)

2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ピロリジンカルボキサミド

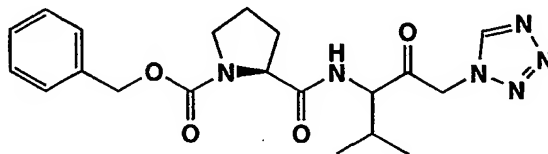


5 TLC : R f 0.74 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.98-8.96 (1H, m), 8.57-8.40 (1H, m), 7.37-7.16 (5H, m), 6.00-5.65 (2H, m), 5.13-4.87 (2H, m), 4.48-4.24 (2H, m), 3.60-3.34 (2H, m), 2.37-2.03 (2H, m), 2.03-1.75 (3H, m), 0.95-0.77 (6H, m)。

#### 10 実施例 1 (48)

2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - ピロリジンカルボキサミド



15 TLC : R f 0.49 (酢酸エチル) ;

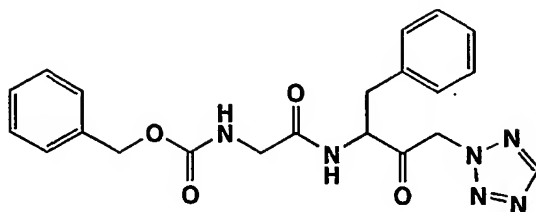
NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.27-9.19 (1H, m), 8.56-8.39 (1H, m), 7.35-7.15 (5H, m), 5.76-5.28 (2H, m), 5.11-4.86 (2H, m), 4.49-4.25 (2H, m), 3.58-3.20 (2H, m), 2.38-2.03 (2H, m), 2.03-1.72 (3H, m), 0.93-0.74 (6H, m)。

#### 20 実施例 1 (49)

N - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 -



ブチル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド

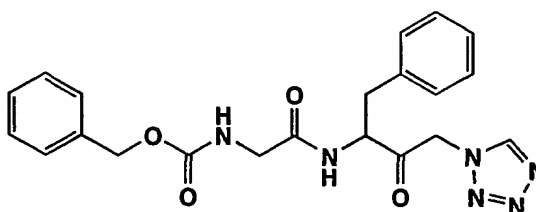


TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7.6Hz), 7.51 (1H, t, J=6.0Hz), 7.37-7.18 (10H, m), 6.00 (1H, d, J=18Hz), 5.84 (1H, d, J=18Hz), 5.03 (2H, s), 4.75-4.63 (1H, m), 3.62 (2H, d, J=6.0Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.0, 14Hz), 2.89 (1H, dd, J=9.6, 14Hz)。

#### 実施例 1 (50)

10 N - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ブチル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド



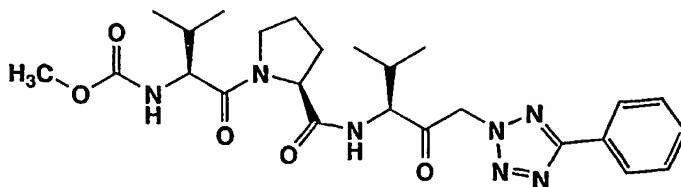
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.20 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=8.0Hz), 7.51 (1H, t, J=5.8Hz), 7.34-7.17 (10H, m), 5.74 (1H, d, J=18.6Hz), 5.57 (1H, d, J=18.6Hz), 5.03 (2H, s), 4.71-4.60 (1H, m), 3.62 (2H, dd, J=2.2, 5.8Hz), 3.17 (1H, dd, J=4.4, 14.0Hz), 2.89 (1H, dd, J=10.0, 14.0Hz)。

#### 実施例 1 (51)

2 (S) - N - (3 (S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (5 - フェニル  
テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2 - メトキ  
シカルボニルアミノ - 3 - メチルブチロイル) - 2 - ピロリジンカルボキサ  
ミド

5

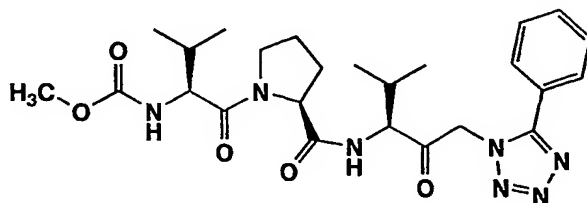


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.19-8.11 and 7.55-7.46 (m, total 6H, aromatic Hs and NH), 5.71 and 5.58 (each d, J = 17.4 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>tet), 5.39 (brd, J = 9.3 Hz, 1H, NH), 4.66-4.58, 4.53-4.46 and 4.35-4.26 (each m, each 1H, NCHCO),  
10 3.84-3.57 (m, 2H, NCH<sub>2</sub> of Pro), 3.67 (s, 3H, Me of MeOCON), 2.43-1.87 (m, total 6H, CHs of isopropyl group, and other CH<sub>2</sub>s of Pro), 1.07-0.94 (m, 12H, Mes of Val)。

#### 実施例 1 (52)

15 2 (S) - N - (3 (S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (5 - フェニル  
テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2 - メトキ  
シカルボニルアミノ - 3 - メチルブチロイル) - 2 - ピロリジンカルボキサ  
ミド

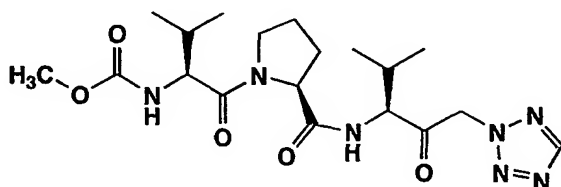


TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.67-7.45 (m, total 6H, aromatic Hs and NH), 5.50 and 5.36 (each d, J = 18.4 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>tet), 5.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H, NH), 4.60 (dd, J = 8.1 Hz, 3.0 Hz, 1H, NCHCO of Pro), 4.35-4.24 (m, total 2H, NCHCO of Val), 3.83-3.55 (m, 2H, NCH<sub>2</sub> of Pro), 3.67 (s, 3H, Me of MeOCON), 2.40-1.85 (m, total 6H, CHs of isopropyl group, and other CH<sub>2</sub>s of Pro), 1.08-0.83 (m, 12H, Mes of Val)。

#### 実施例 1 (5 3)

- 10 2 (S) - N - (3 (S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2 - メトキシカルボニル アミノ - 3 - メチルブチロイル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド



TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

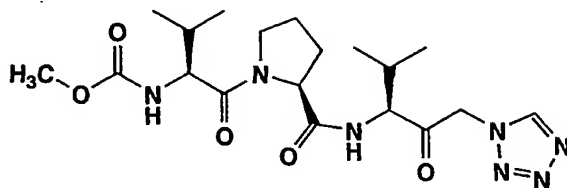
- 15 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.57 (s, 1H, H5 of tet), 7.61-7.46 (m, 1H, NH), 5.75 and 5.58 (each d, J = 17.6 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>tet), 5.42 (brd, J = 9.2 Hz, 1H, NH), 4.66-4.53, 4.51-4.48 and 4.48-4.41 (each m, each 1H, NCHCO), 3.90-3.54 (m, 2H, NCH<sub>2</sub> of Pro), 3.67 (s, 3H, Me of MeOCON), 2.48-1.82 (m, total 6H, CHs of isopropyl group, and other CH<sub>2</sub>s of Pro), 1.10-0.83 (m, 12H, Mes of Val)。

20

#### 実施例 1 (5 4)

- 2 (S) - N - (3 (S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2 - メトキシカルボニル

アミノ-3-メチルプチロイル)-2-ピロリジンカルボキサミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.79 (s, 1H, H5 of tet), 7.75-7.61 (m, 1H, NH),

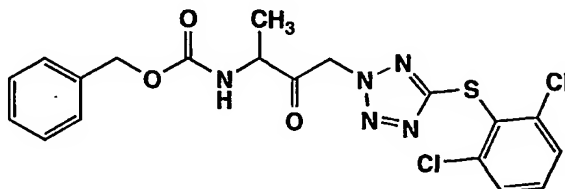
- 5 5.54 and 5.39 (each d, J = 18.4 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>tet), 5.42-5.33 (m, 1H, NH), 4.65-4.57 (m, 1H, NCHCO), 4.35-4.15 (m, 2H, NCHCO), 3.90-3.50 (m, 2H, NCH<sub>2</sub> of Pro), 3.68 (s, 3H, Me of MeOCON), 2.43-1.82 (m, total 6H, CHs of isopropyl group, and other CH<sub>2</sub>s of Pro), 1.10-0.83 (m, 12H, Mes of Val)。

#### 10 実施例 2 (1) ~ 2 (10)

参考例 2 で製造した化合物に代わる化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 1 (引き続いて、化合物を塩にする操作を行なう場合がある。)と同様の操作を行なって、以下に示す化合物を得た。

#### 15 実施例 2 (1)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-2-イル)ブタン-2-オン

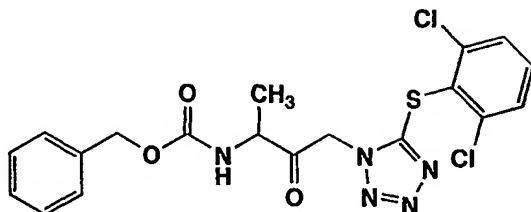


TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 2 (2)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-1-イル)ブタン-2-オン

5

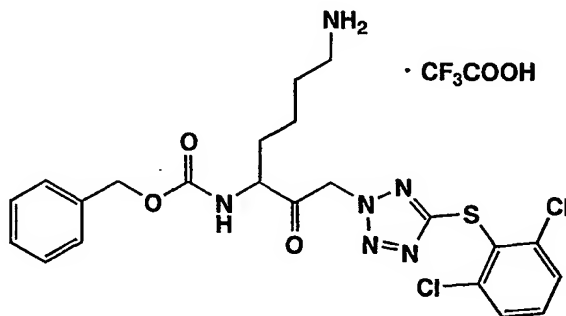


TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.27 (8H, m), 5.49 (2H, m), 5.35 (1H, m), 5.16 (2H, s), 4.51 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=7.2Hz)。

10 実施例 2 (3)

7-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-2-イル)ヘプタン-2-オン トリフルオロ酢酸塩



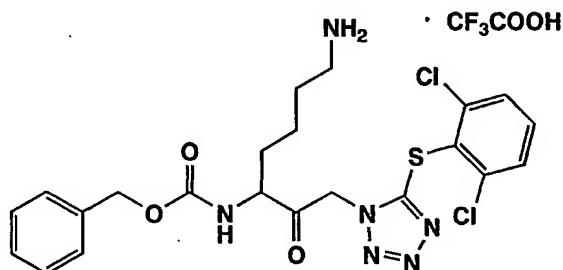
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=8:1:1);

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.83 (1H, d, J=7.5Hz, NH), 7.79-7.46 (6H, m, NH3 and aromatic Hs), 7.47-7.26 (5H, m, aromatic Hs), 5.98 (2H, brs, COCH<sub>2</sub>tet),

5.07 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O), 4.36-4.19 (1H, m, CH of Lys), 2.87-2.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>N)。  
1.92-1.17 (6H, m, CH<sub>2</sub>s of Lys)。

#### 実施例 2 (4)

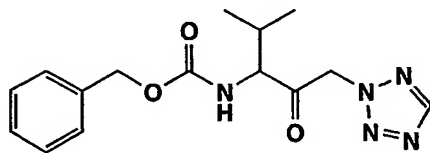
- 5 7-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-1-イル)ヘプタン-2-オン トリフルオロ酢酸塩



- TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) ;  
10 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.97 (1H, d, J=7.0Hz, NH), 7.85-7.49 (6H, m, NH<sub>3</sub> and aromatic Hs), 7.45-7.19 (5H, m, aromatic Hs), 5.79 (2H, brs, COCH<sub>2</sub>tet), 5.10 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>O), 4.44-4.26 (1H, m, CH of Lys), 2.90-2.67 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 1.96-1.15 (6H, m, CH<sub>2</sub>s of Lys)。

#### 15 実施例 2 (5)

- 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-2-イル)ペンタン-2-オン

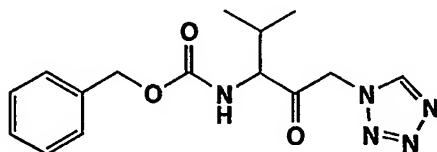


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.57 (1H, s), 7.36 (5H, s), 5.72 (1H, d,  $J=25.6\text{Hz}$ ), 5.58 (1H, d,  $J=25.6\text{Hz}$ ), 5.28 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 4.41 (1H, m), 2.34-2.17 (1H, m), 1.07 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.94 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

5 実施例 2 (6)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-1-イル)ペンタン-2-オン

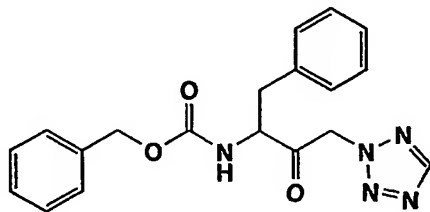


TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.71 (1H, s), 7.36 (5H, s), 5.45 (2H, s), 5.30 (1H, brs), 5.12 (2H, s), 4.29 (1H, m), 2.31-2.14 (1H, m), 1.07 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.96 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

実施例 2 (7)

15 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール-2-イル)ブタン-2-オン



TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

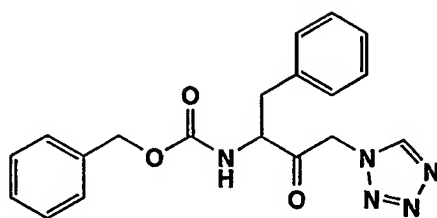
NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.98 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.40-7.13 (10H, m), 6.01 (2H, s), 5.01 (2H, s), 4.68-4.50 (1H, m), 3.25-3.15 (1H, m), 2.88-

20

2.76 (1H, m)。

### 実施例 2 (8)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール  
5 -1-イル)ブタン-2-オン

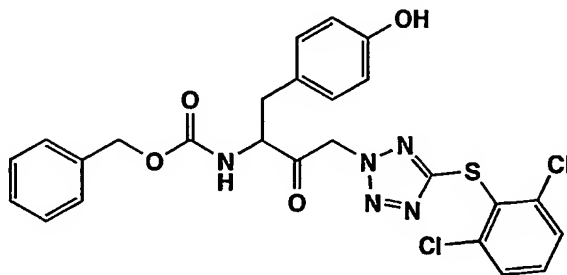


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.27 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.10  
(10H, m), 5.76 (2H, s), 5.01 (2H, s), 4.62-4.51 (1H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.86-  
10 2.74 (1H, m)。

### 実施例 2 (9)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-  
1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-2-イル)ブ  
15 タン-2-オン



TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

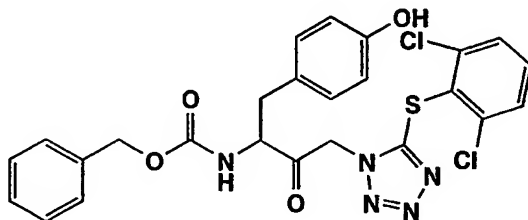
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.58-7.14 (m, 8H, aromatic Hs), 6.98 (d, J = 8.4 Hz,



2H, aromatic Hs), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H, aromatic Hs), 5.59-4.97 (m, 4H, NH, OH and COCH<sub>2</sub>), 5.09 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.67-4.42 (m, 1H, CH of Tyr), 2.99 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> of Tyr)。

### 5 実施例 2 (10)

3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(5-(2,6-ジクロロフェニルチオ)テトラゾール-1-イル)ブタン-2-オン

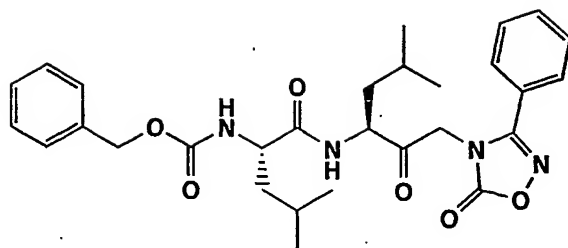


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.49-7.14 (m, 8H, aromatic Hs), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H, aromatic Hs), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H, aromatic Hs), 5.53-5.00 (m, 4H, NH, OH and COCH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.70-4.52 (m, 1H, CH of Tyr), 3.13-2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of Tyr)。

15

### 実施例 3

2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



アルゴンガス雰囲気下、5-オキソ-3-フェニル-1, 2, 4-オキサ  
 ジアゾリン (214mg) および炭酸カリウム (364mg) のDMF (5  
 ml) 溶液を、30分間室温で攪拌した。さらに、参考例3で製造した化合  
 5 物 (300mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸  
 エチルで抽出した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル＝  
 3：1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (234mg) を得  
 10 た。

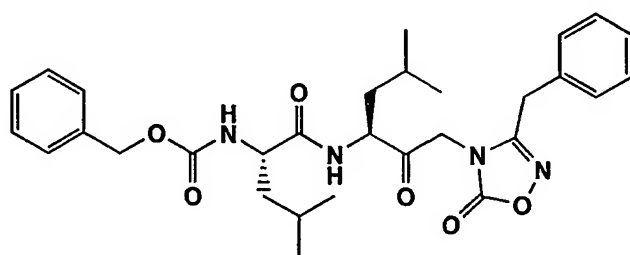
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2, HPTLC) ;  
 NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.56 and 8.42 (each d, J = 7.2 Hz, totally 1H, NH  
 of amide), 7.70-7.04 (m, 11H, aromatic Hs and NH of amide), 5.10-4.90 (m, 2H,  
 CH<sub>2</sub> of Z), 4.90-4.50 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>Het), 4.23 (m, 1H, CHCO of P1-Leu), 3.99  
 15 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.70-1.20 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of Leu), 0.95-0.64 (m, 12H,  
 CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 3 (1) ～ 3 (17)

参考例3で製造した化合物および相当する化合物を用いて、実施例1また  
 20 は実施例3のいずれかと同様の操作を行なって、以下の化合物を得た。

### 実施例 3 (1)

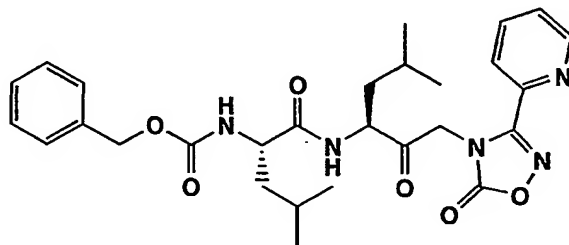
2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



- 5 TLC : R f 0.20 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH of Z-Leu), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 7.39-7.20 (m, 10H, aromatic Hs), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of CBZ), 4.70 (d, J = 18.8 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.51 (d, J = 18.8 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.29 (m, 1H, alfa CH of P1-Leu), 4.05 (m, 1H, alfa CH of P2-Leu), 3.84  
 10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Het), 1.78-1.30 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.90-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (2)

- 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド
- 15 ド

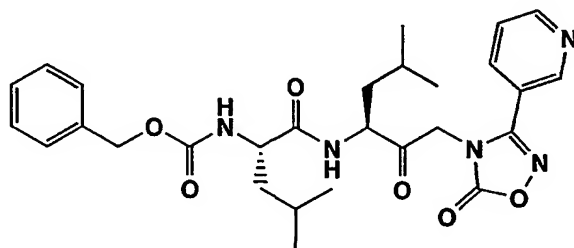


T L C : R f 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.59 (brd, J = 5.4 Hz, 1H, 6-position of Py), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-position of Py), 7.80 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H, 4-position of Py), 7.41 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H, 5-position of Py), 7.33 (s, 5H, aromatic Hs), 6.59  
5 (brd, J = 7.8 Hz, 1H, NH of amide), 5.24-5.05 (m, 5H, NH of Z-Leu, CH<sub>2</sub> of Z, and COCH<sub>2</sub>N), 4.87 (m, 1H, CHCO of P1-Leu), 4.20 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.82 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (3)

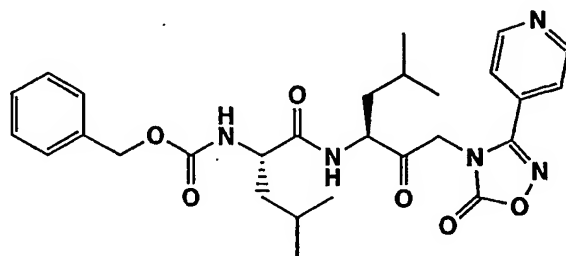
10 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



15 T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.80 (brd, J = 5.4 Hz, 1H, 6-position of Py), 8.76 (brs, 1H, 2-position of Py), 7.82 (brd, J = 6.9 Hz, 1H, 4-position of Py), 7.46 (brdd, J = 6.9, 5.4 Hz, 1H, 5-position of Py), 7.34 (s, 5H, aromatic Hs), 6.60 (br, 1H, NH of amide), 5.10 (m, 3H, NH of Z-Leu, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.64 and 4.50 (each d, J =  
20 18.6 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>N), 4.34 (m, 1H, CHCO of P1-Leu), 4.10 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.72-1.41 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.82 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

実施例 3 (4)

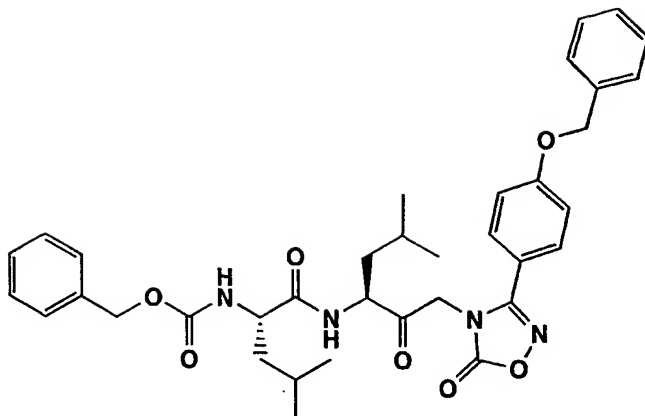
2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミ  
5 ド



TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.81 (d, J = 4.4 Hz, 2H, 2 and 6-position of Py), 7.45 (brd, J = 4.4 Hz, 2H, 3 and 5-position of Py), 7.34 (s, 5H, aromatic Hs), 6.61  
10 (m, 1H, NH of amide), 5.12-5.02 (m, 3H, NH of Z-Leu, CH<sub>2</sub> of Z), 4.70 and 4.56 (each d, J = 18.3 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>N), 4.34 (m, 1H, CHCO of P1-Leu), 4.11 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.70-1.41 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.82 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

15 実施例 3 (5)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド

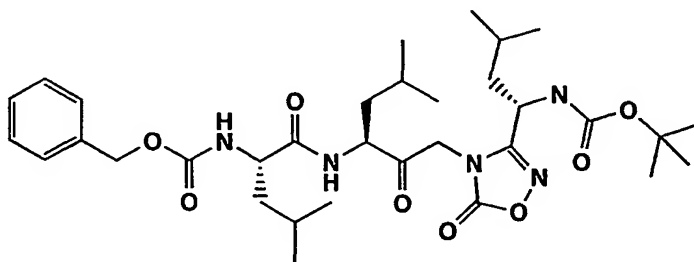


TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.20 (m, 12H, two Phs and meta CH against BnO), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ortho CH against BnO), 6.53 (br, 1H, NH of Leu-  
 5 Leu), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>O), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of PhCH<sub>2</sub>O), 5.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 4.75-4.35 (m, 3H, CH of Leu and CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.20-4.05 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 3 (6)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (1 (S) -3-メチル-1-t-ブトキシカルボニルアミノブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



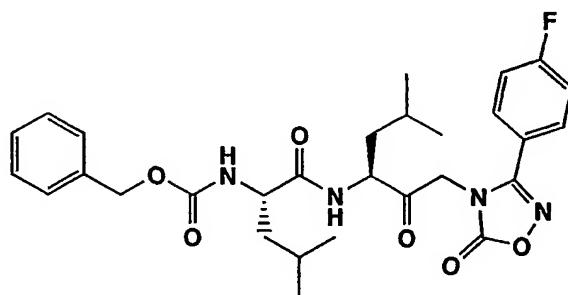
15

T L C : R f 0.54 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (s, 5H, aromatic Hs), 6.60 (br, 1H, NH of amide), 5.40-4.95 (m, 4H, NH of carbamate, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.80 and 4.57 (each brd, J = 18.0 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>N), 4.43 (m, 2H, CHCO of P1-Leu and HetCHN),  
 5 4.20 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.84-1.40 (m, 18H, Boc, and CHCH<sub>2</sub> of i-Bu),  
 1.05-0.91 (m, 18H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (7)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (4-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ペンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



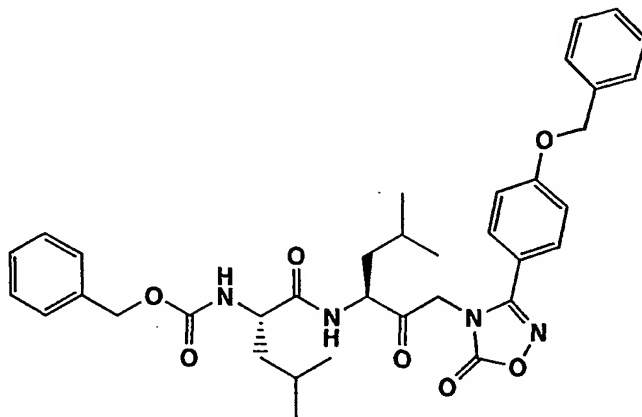
T L C : R f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.49 (m, 2H, m-position against F), 7.34 (s, 5H, aromatic Hs), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H, o-position against F), 6.60 (brd, J = 5.8 Hz, 1H, NH of amide), 5.10-5.00 (m, 3H, NH of carbamate, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.80-4.32 (m, 3H, CHCOCH<sub>2</sub>N), 4.13 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.84-1.40 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.05-0.91 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

20

### 実施例 3 (8)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

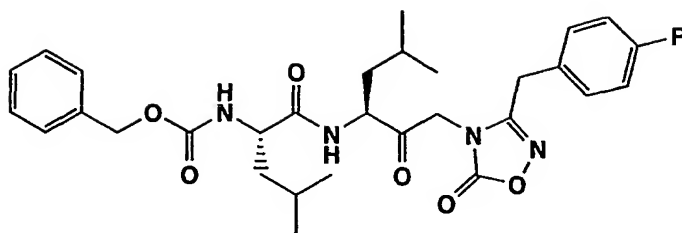
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.25 (m, 11H, Ph of cbz and BnO, and meta CH against BnO), 7.20-6.95 (m, 3H, ortho and para CH against BnO), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH of Leu-Leu), 5.20-5.00 (m, 5H, CH<sub>2</sub> of cbz and BnO, and NH of cbz-Leu), 4.75-4.35 (m, 3H, CH of Leu, and CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.25-4.05 (m, 1H, CH of Leu), 1.70-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10

### 実施例 3 (9)

15 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



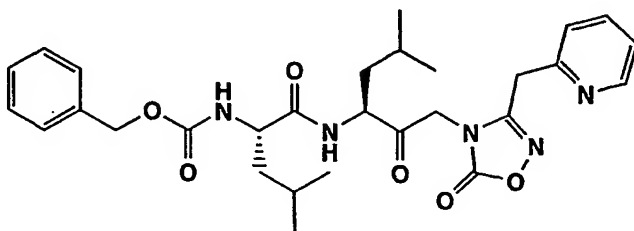


TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.20 (m, 7H, Ph of cbz, and meta CH against F), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H, ortho CH against F), 6.59 (br, 1H, NH of Leu-Leu),  
 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of cbz), 5.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of cbz-Leu), 4.45-4.10 (m,  
 4H, CH of Leu, and CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 3.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH of FPhCH<sub>2</sub>),  
 3.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H, CH of FPhCH<sub>2</sub>), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu),  
 1.05-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 3 (10)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) メチ  
 ル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル  
 - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペン  
 タンアミド



15

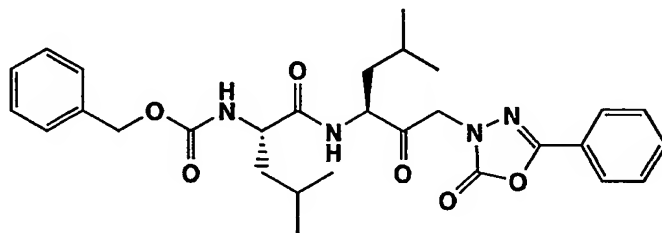
TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 7.68 (dt, J =  
 1.8, 7.8 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.45-7.15 (m, 7H, Ph of cbz, and 3- and 5-CH of

- pyr.), 6.61 (br, 1H, NH of Leu-Leu), 5.20-5.00 (m, 3H, NH of cbz-Leu, and CH<sub>2</sub> of cbz), 4.81 (d, J = 18.1 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.66 (d, J = 18.1 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.55-4.45 (m, 1H, CH of Leu), 4.25-4.10 (m, 1H, CH of Leu), 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of CH<sub>2</sub>pyr.), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 3 (1 1)

- 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)  
10 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

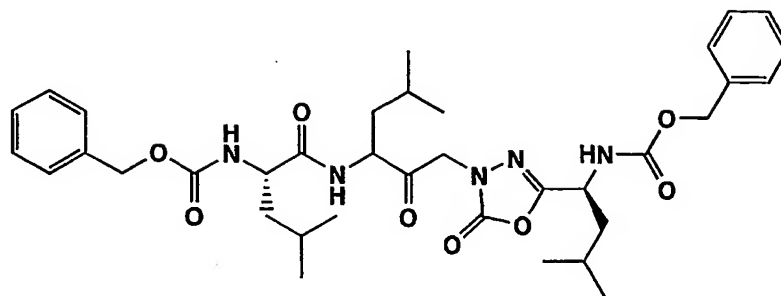


- TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H, aromatic Hs of Ph-Het),  
7.48 (m, 3H, aromatic Hs of Ph-Het), 7.33 (s, 5H, aromatic Hs of Z), 6.50 (d, J =  
15 7.5 Hz, 1H, NH of amide), 5.12 (m, 3H, NH of carbamate, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.70 (m,  
3H, COCH<sub>2</sub>N, and CHCO of P1-Leu), 4.20 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.78-1.43  
(m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.83 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (1 2)

- 20 2 (S) -N- (1- (5-オキソ-2- (1 (S) -3-メチル-1-ベン  
ンジルオキシカルボニルアミノブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾリン-  
4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキ

## シカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

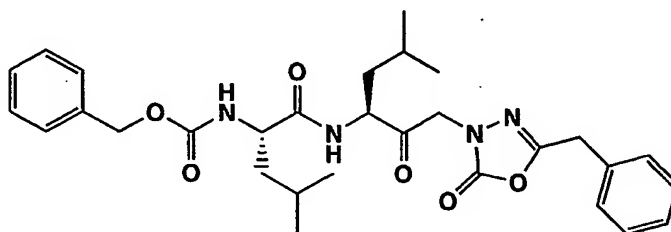


TLC : R f 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (s, 10H, aromatic Hs), 6.64 and 6.50 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H, NH of amide), 5.25-5.02 (m, 6H, NH of carbamate, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.79 (m, 1H, CHHet), 4.58 (m, 3H, CHCO of P1-Leu, and COCH<sub>2</sub>N), 4.20 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.80-1.40 (m, 9H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.84 (m, 18H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

## 10 実施例 3 (13)

2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



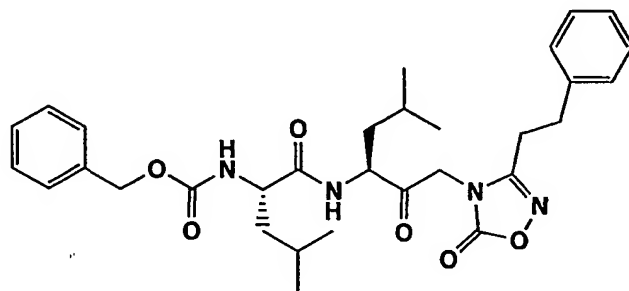
15 TLC : R f 0.64 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.24 (m, 10H, aromatic Hs), 6.42 (brd, J = 9.0 Hz, 1H, NH of amide), 5.10 (m, 3H, NH of carbamate, and CH<sub>2</sub> of Z), 4.63 (m, 3H,

COCH<sub>2</sub>N, and CHCO of P1-Leu), 4.18 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 3.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Het), 1.74-1.40 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.84 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (14)

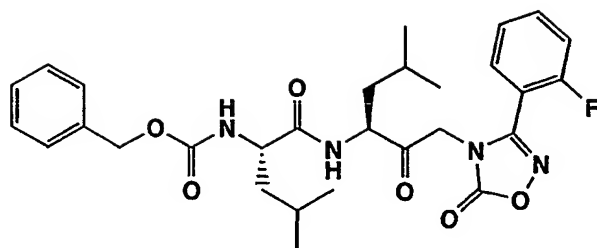
- 5 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - フェニルエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ペンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



- 10 T L C : R f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 1 : 9) ;  
 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43-7.18 (m, 10H, Phenyl Hs), 6.57 (brd, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.99 (brd, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 4.50-4.25 (m, 3H, COCH<sub>2</sub> and alfa CH of Leu), 4.12 (m, 1H, alfa CH of Leu), 2.99 and 2.69 (each brt, J = 7.5 Hz, each 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76-1.39 (m, 6H, CHs and CH<sub>2</sub>s of isoBu), 1.08-0.82 (m, 12H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。
- 15

### 実施例 3 (15)

- 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ペンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド
- 20

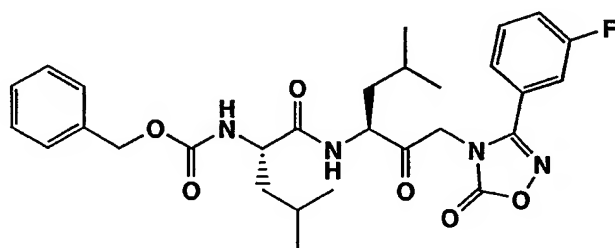


TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.65-7.48 (m, 2H, aromatic Hs), 7.40-7.18 (m, 7H, aromatic Hs), 6.38 (brd, J = 8.0 Hz, 1H, NH of amide), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of Z), 4.98 (brd, J = 7.5 Hz, 1H, NH of carbamate), 4.63 and 4.48 (each d, J = 18.3 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>N), 4.40 (m, 1H, CHCO of P1-Leu), 4.09 (m, 1H, CHCO of P2-Leu), 1.65-1.23 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 実施例 3 (16)

- 10 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (3-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

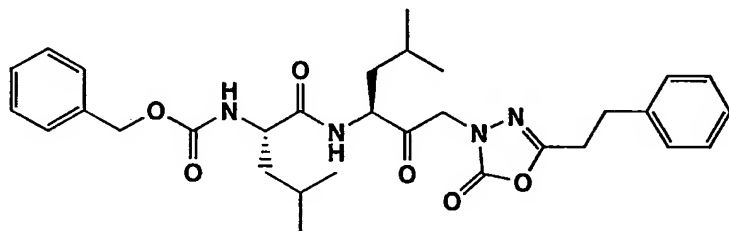


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (トルエン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.58-7.20 (m, 9H, aromatic Hs), 6.48 (brd, J = 6.6 Hz, 1H, NH of amide), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of Z), 5.01 (brd, J = 7.4 Hz, 1H, NH of carbamate), 4.72-4.32 (m, 3H, COCH<sub>2</sub>N, and CHCO of P1-Leu), 4.13 (m, 1H,

CHCO of P2-Leu), 1.80-1.40 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 1.00-0.80 (m, 12H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 实施例 3 (17)

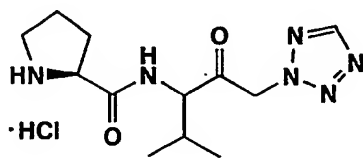
5 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2- (2-フェニルエチル)  
-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-  
3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタ  
ンアミド



10 T L C : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.26 (m, 10H, aromatic Hs), 6.54 (brd, J = 7.2  
Hz, 1H, NH of amide), 5.18 (m, 1H, NH of carbamate), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of Z),  
4.70-4.50 (m, 3H, CHCO of P1-Leu and COCH<sub>2</sub>N), 4.19 (m, 1H, CHCO of P2-  
Leu), 3.00 and 2.84 (each m, each 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub> and CH  
15 of i-Bu), 1.00-0.83 (CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

### 实施例 4

2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ペンチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩



- アルゴンガス雰囲気下、実施例 1 (47) で製造した化合物 (80 mg) をエタノール (1.9 ml) および 1 N 塩酸 (64  $\mu$ l) に溶解し、5%パラジウム炭素 (8 mg; 10 質量%) を加えた。混合物を室温で、水素ガス雰囲気下、3 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して、以下の
- 5 物性値を有する標題化合物 (65 mg) を得た。

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム: メタノール: 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.28-9.09 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 6.08-6.02 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.07-0.91 (m, 6H)。

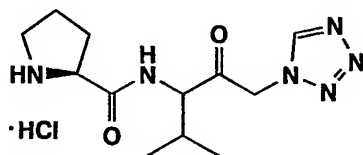
10

#### 実施例 4 (1) ~ 4 (7)

実施例 1 (48) ~ 1 (50)、実施例 2 (5) ~ 2 (8) で製造した化合物を用いて、実施例 4 と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

#### 15 実施例 4 (1)

2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

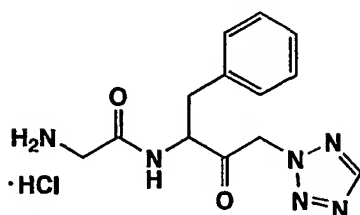


TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール: 水 = 7 : 3 : 0.3) ;

- 20 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.36-9.33 (1H, m), 9.26-9.11 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 5.88-5.65 (2H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.41-4.35 (1H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 2.48-2.23 (2H, m), 2.00-1.80 (3H, m), 1.00-0.89 (6H, m)。

実施例 4 (2)

2-アミノ-N-(2-オキソ-4-フェニル-1-(テトラゾール-2-イル)-3-ブチル)アセトアミド 塩酸塩

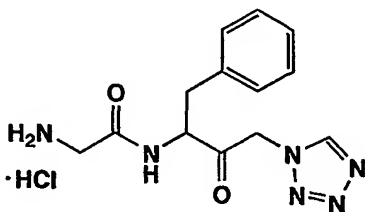


- 5 TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.30 (1H, d, J=7.6Hz), 9.00 (1H, s), 8.22 (3H, brs), 7.32-7.22 (5H, m), 6.15 (1H, d, J=18Hz), 5.99 (1H, d, J=18Hz), 4.83-4.72 (1H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=4.4, 14Hz), 2.92 (1H, dd, J=9.8, 14Hz)。

10

実施例 4 (3)

2-アミノ-N-(2-オキソ-4-フェニル-1-(テトラゾール-1-イル)-3-ブチル)アセトアミド 塩酸塩

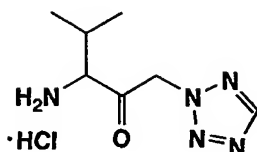


- 15 TLC : R f 0.14 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.33 (1H, s), 9.30 (1H, d, J=8.0Hz), 8.24 (3H, brs), 7.32-7.21 (5H, m), 5.93 (1H, d, J=18Hz), 5.76 (1H, d, J=18Hz), 4.75-4.70 (1H, m), 3.62-3.52 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=4.4, 14Hz), 2.88 (1H, dd, J=10, 14Hz)。



実施例 4 (4)

3-アミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-2-イル) ペンタン-2-オン 塩酸塩



5

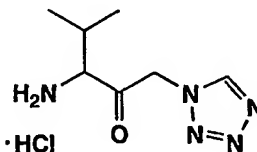
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.06 (1H, s), 8.62 (3H, brs), 6.26 (1H, d, J=18.8Hz), 6.15 (1H, d, J=18.8Hz), 4.40 (1H, d, J=4.2Hz), 2.60-2.40 (1H, m), 1.11 (3H, d, J=6.8Hz), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz)。

10

実施例 4 (5)

3-アミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-1-イル) ペンタン-2-オン 塩酸塩



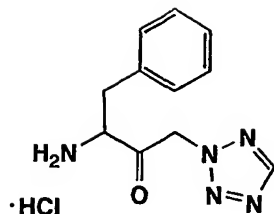
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.42 (1H, s), 8.65 (3H, brs), 5.93 (2H, s), 4.37 (1H, d, J=4.2Hz), 2.58-2.36 (1H, m), 1.10 (3H, d, J=6.8Hz), 0.96 (3H, d, J=6.8Hz)。

20 実施例 4 (6)

3-アミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール-2-イル) ブタン-2-オン

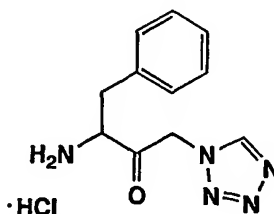
オン 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.05 (1H, s), 8.67 (3H, brs), 7.46-7.26 (5H, m),  
 5 6.19 (1H, d, J=18.6Hz), 6.03 (1H, d, J=18.6Hz), 4.77-4.71 (1H, m), 3.49-3.20 (2H, m)。

#### 実施例 4 (7)

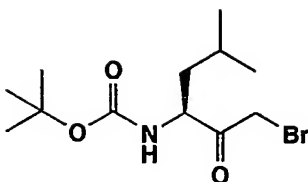
3-アミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール-1-イル)ブタン-2-  
 10 オン 塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.36 (1H, s), 8.65 (3H, brs), 7.50-7.25 (5H, m),  
 5.90 (1H, d, J=18.8Hz), 5.76 (1H, d, J=18.8Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 3.45-3.13 (2H, m)。  
 15 m)。

#### 参考例 4

N-((3S)-1-ブロモ-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-  
 t-ブトキシカルボキサミド

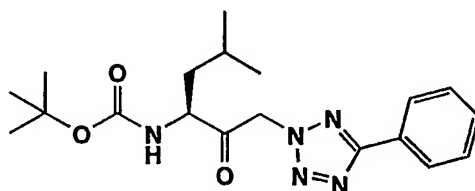


N-tert-ブトキシカルボニルロイシン・1水和物 (37.4 g) を用いて、参考例 3 と同様の操作を行なって、以下の物性値を有する標題化合物 (27.4g) を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.89 (m, 1H, NH), 4.53 (m, 1H, CH of Leu), 4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>Br), 1.80-1.31 (m, 12H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu, and tBu), 0.97 (m, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 5

N-((3S)-1-(5-フェニルテトラゾール-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-tert-ブトキシカルボキサミド



- アルゴンガス雰囲気下、5-フェニルテトラゾール (3.29 g) およびフッ化カリウム (2.61 g) の DMF (30 ml) 溶液を、1 時間攪拌した。反応液に、参考例 4 で製造した化合物 (4.62 g) を加え、2 時間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 4 : 1 → 3 : 2) で精製して、以下の物性値を有する
- 20

標題化合物 (4.76 g) を得た。

TLC : Rf 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

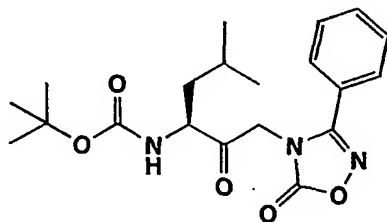
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.55-7.45 (m, 3H, meta and para CH against tet.), 5.74 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.64 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.43 (br, 1H, CH of Leu), 1.80-1.40 (m, 12H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu, and tBu), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 5 (1) ~ 5 (4)

- 10 参考例 4 で製造した化合物および相当する化合物を用いて、実施例 5 と同様の操作を行ない、以下の化合物を得た。

#### 実施例 5 (1)

- 15 N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジ  
アゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - t-ブ  
トキシカルボキサミド

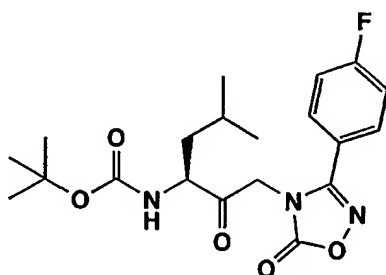


TLC : Rf 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.63-7.44 (m, 5H, phenyl Hs), 4.84 (brd, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 4.67 and 4.56 (each d, J = 18.5 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.19 (m, 1H, alpha CH of Leu), 1.78-1.16 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of iBu), 1.40 (s, 9H, CH<sub>3</sub>s of tBu), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of iBu), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of iBu)。

実施例 5 (2)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド

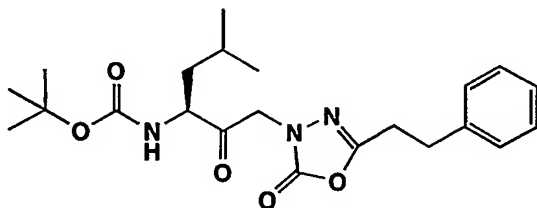


TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.55 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H, meta CH against F), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H, ortho Chs against F), 4.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 4.65 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.55 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.18 (m, 1H, NCHCO), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 9H, Boc), 0.95 and 0.93 (each d, each J = 6.0 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>).

実施例 5 (3)

N- [3 (S) - 1 - (2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド

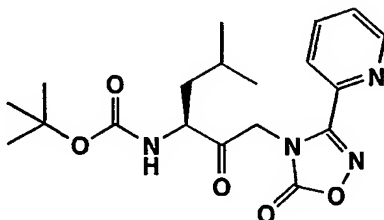


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.37-7.17 (m, 5H, Chs of Ph), 4.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.68 and 4.60 (each d, each J = 18.3 Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.37 (m, 1H, NCHCO), 3.05-2.95 and 2.90-2.81 (each m, each 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, Boc), 0.95 and 0.94 (each d, each J = 6.3 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 実施例 5 (4)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 -  
10 オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]  
- t-ブトキシカルボキサミド

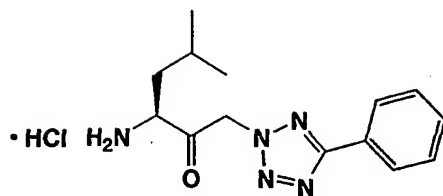


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.84 (dt, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.48-4.36 (m, 1H, 5-CH of pyr.), 5.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH), 4.62-4.45 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-1.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.45 (s, 9H, tBu), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu).

#### 20 実施例 6

3 (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 -  
- イル) ヘキサン - 2 - オン 塩酸塩

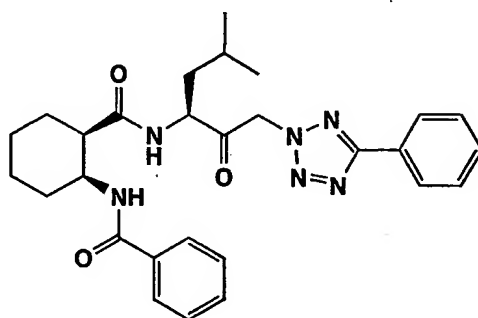


実施例 5 で製造した化合物 (373 mg) を、0℃で 4 N 塩酸 / 1, 4 - ジオキサン溶液 (2 ml) に溶解し、1 時間攪拌し、濃縮して標題化合物を得た。化合物は精製することなく、次の工程に用いた。

5

#### 実施例 7

(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノ - N - [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド



10

実施例 6 で製造した化合物 (373 mg) の DMF (2 ml) 溶液に、(-) - 2 - ベンゾアミドシクロヘキサンカルボン酸 (272 mg)、HOBt (176 mg)、EDC 塩酸塩 (250 mg) および N - メチルモルホリン (143  $\mu$ l) を加え、5 時間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3  $\rightarrow$  6 : 4  $\rightarrow$  1 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (306 m

g) を得た。

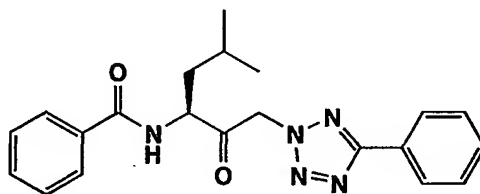
TLC : Rf 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.80-7.73 (m, 2H, ortho CH against NCO), 7.55-7.40 (m, 6H, Ph), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH of NHchx), 6.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH of Leu), 5.71 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 4.40-4.30 (m, 1H, NCH of chx), 2.86 (q, J = 5.1 Hz, 1H, COCH of chx), 2.20-1.40 (m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10

#### 実施例 8

N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンズアミド



15 実施例 5 で製造した化合物 (373 mg) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行なって得た化合物の DMF (2 ml) 溶液に、ベンゾイルクロリド (130  $\mu$ l) および N-メチルモルホリン (132  $\mu$ l) を加え、2 時間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、  
20 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (190 mg) を得た。

TLC : Rf 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.82 (dd, J



= 6.8, 1.4 Hz, 2H, ortho CH against NCO), 7.60-7.40 (m, 6H, Ph), 6.56 (br, 1H, NH of Leu), 5.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.05-4.90 (m, 1H, CH of Leu), 1.85-1.60 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

5

### 実施例 9

N-〔3 (S)-1-(5-フェニルテトラゾール-2-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル〕シクロヘキサンカルボキサミド



- 10 実施例 5 で製造した化合物 (485 mg) を用いて、実施例 6 と同様の操作を行なって得た化合物の DMF (2 ml) 溶液を、10℃で DMF (5 ml) 中、シクロヘキサンカルボン酸 (128 mg)、クロロギ酸エチル (100 μl) および N-メチルモルホリン (121 μl) から調製した混合酸無水物に加え、さらに N-メチルモルホリン (176 μl) を加え、2.5 時間
- 15 撹拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (345 mg) を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;
- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.55-7.45 (m, 3H, meta and para CH against tet.), 5.83 (br, 1H, NH of Leu), 5.71 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.62 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.80-4.70

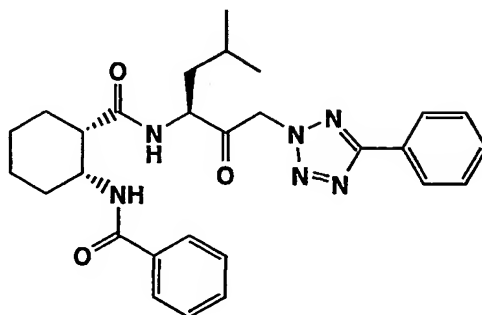
(m, 1H, CH of Leu), 2.18 (tt,  $J = 11.6, 3.5$  Hz, 1H, COCH of chx), 1.95-1.20 (m, 13H,  $\text{CH}_2$  of chx, and  $\text{CH}_2$  and CH of Leu), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  of Leu), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  of Leu)。

#### 5 実施例 10 (1) ~ 10 (8)

実施例 6 で製造した化合物および相当する化合物を用いて、実施例 7、実施例 8 または実施例 9 のいずれかと同様の操作を行なって、以下の化合物を得た。

#### 10 実施例 10 (1)

(1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノ - N - [ 3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル 3 - ヘキシル ] シクロヘキサンカルボキサミド



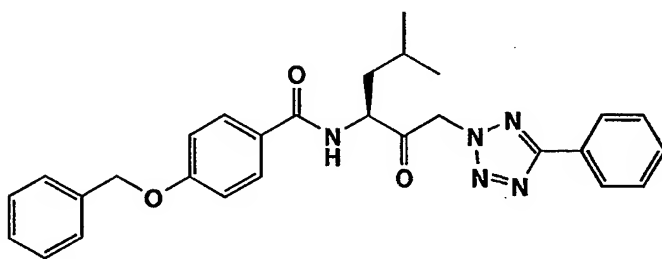
15 T L C : R f 0.36 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.15-8.08 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.73 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 2H, ortho CH against NCO), 7.53-7.43 (m, 3H, meta and para CH against tet.), 7.43-7.28 (m, 3H, meta and para CH against NCO), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH of NHchx), 6.49 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, NH of Leu), 5.64 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, CH of Leu $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.52 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, CH of Leu $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.67-4.55 (m, 1H, CH of Leu), 4.45-4.30 (m, 1H, NCH of chx), 2.90 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1H, COCH of

chx), 2.13-1.40 (m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 10 (2)

- 5 N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキ  
ソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 4 - ベンジルオキシベンズアミド



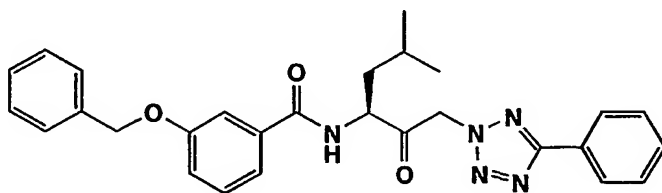
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

- 10 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ortho CH against NCO), 7.50-7.30 (m, 8H, Ph), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ortho CH against BnO), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH of Leu), 5.81 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.70 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N); 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of BnO), 5.00-4.90 (m, 1H, CH of Leu), 1.85-1.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

15

### 実施例 10 (3)

- N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキ  
ソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - ベンジルオキシベンズアミド

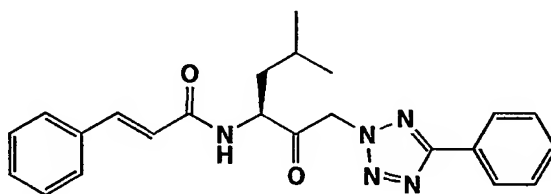


TLC : Rf 0.63 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.50-7.30 (m, 11H, Ph), 7.20-7.10 (m, 1H, para CH against CO), 6.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH of Leu), 5.80 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.70 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of BnO), 5.00-4.90 (m, 1H, CH of Leu), 1.85-1.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 10 (4)

10 N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-フェニルプロパンアミド

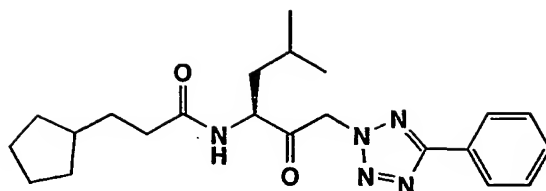


TLC : Rf 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 8.15-8.00 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.65-7.30 (m, 9H, CH of Phs and CHPh), 6.75 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH of CHCONH), 6.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.75-4.60 (m, 1H, CH of Leu), 1.85-1.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 20 実施例 10 (5)

N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-シクロペンチルプロパンアミド

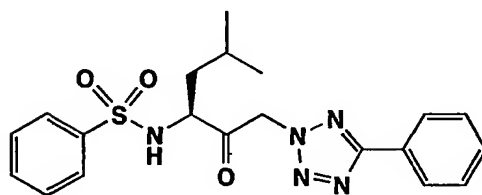


TLC : R f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.55-7.45 (m, 3H, CH of Ph), 5.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.72 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.63 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.85-4.70 (m, 1H, CH of Leu), 2.30-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of CH<sub>2</sub>CONH), 1.85-1.45 (m, 12H, aliphatic protons), 1.20-1.00 (m, 2H, aliphatic protons), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 10 (6)

N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド

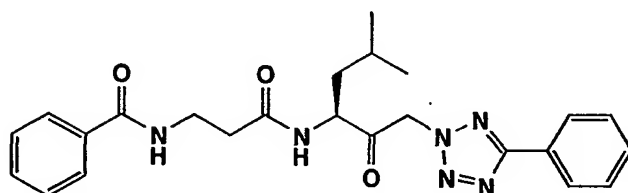


TLC : R f 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.90-7.80 (m, 2H, ortho CH against SO<sub>2</sub>), 7.65-7.45 (m, 6H, Ph), 5.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.00-3.90 (m, 1H, CH of Leu), 1.70-1.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.60 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

実施例 10 (7)

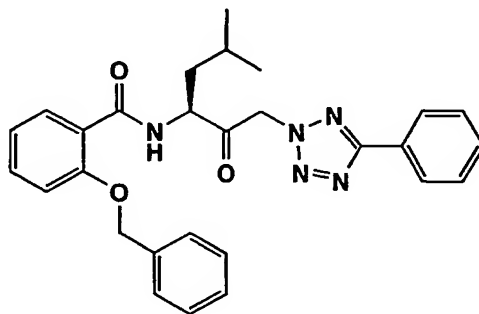
N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキ  
 ソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-ベンゾイルアミノプロパンアミド



- 5 TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;  
 NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NH of beta-Ala), 8.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH of Leu), 8.10-8.00 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.85-7.75 (m, 2H, ortho CH against NHCO), 7.65-7.55 (m, 3H, CH of Ph), 7.50-7.35 (m, 3H, CH of Ph), 5.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CH of Leu), 3.53  
 10 (dt, J = 6.9, 5.6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub> of beta-Ala), 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO of beta-Ala), 1.70-1.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

実施例 10 (8)

- 15 N- [3 (S) - 1 - (5-フェニルテトラゾール-2-イル) - 2-オキ  
 ソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 2-ベンジルオキシベンズアミド



TLC : R f 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

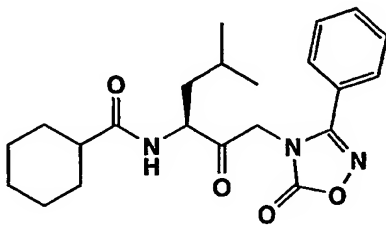
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.30-8.20 (m, 2H, NH, and ortho CH against CO),  
 8.20-8.10 (m, 2H, ortho CH against tet.), 7.55-7.35 (m, 9H, CH of Ph), 7.20-7.10  
 (m, 2H, meta CH against CO), 5.70 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.61 (d,  
 5 J = 17.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CH of BnO), 5.14 (d, J  
 = 9.9 Hz, 1H, CH of BnO), 4.75-4.65 (m, 1H, CH of Leu), 1.55-1.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>  
 and CH of Leu), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>  
 of Leu)。

#### 10 実施例 11 (1) ~ 11 (37)

実施例 5 (1)、5 (2)、5 (3) または 5 (4) で製造した化合物お  
 よび相当する化合物を用いて、実施例 6 → (実施例 7、実施例 8 または実施  
 例 9 のいずれか) と同様の操作を行なって、以下の化合物を得た。

#### 15 実施例 11 (1)

N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジ  
 アゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] シクロヘ  
 キサンカルボキサミド



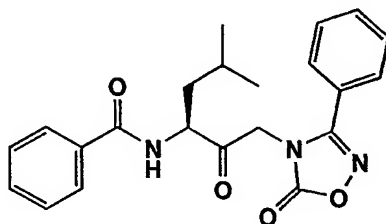
20 TLC : R f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.70-7.45 (m, 5H, Ph), 5.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H,  
 NH), 4.67 (d, J = 18.7 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.54 (d, J = 18.7 Hz, 1H, CH of

LeuCH<sub>2</sub>N), 4.58-4.45 (m, 1H, CH of Leu), 2.20-2.00 (m, 1H, COCH of chx), 1.90-1.10 (m, 13H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 5 実施例 11 (2)

N- [3 (S) - 1 - (3 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジ  
アゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] ベンズア  
ミド



10 T L C : R f 0.52 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

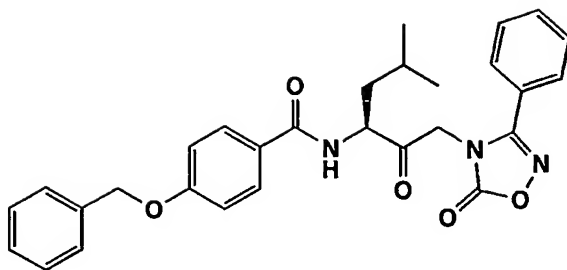
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.74 (m, 2H, ortho Hs against CONH), 7.61-7.41 (m, 8H, Phenyl Hs), 6.54 (brd, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 4.78 and 4.63 (each d, J = 18.3 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.73 (m, 1H, alfa CH of Leu), 1.80-1.52 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub> of isoBu), 0.97 and 0.95 (each d, J = 6.3 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

15

#### 実施例 11 (3)

N- [3 (S) - 1 - (3 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジ  
アゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 4 - ベ  
ンジルオキシベンズアミド



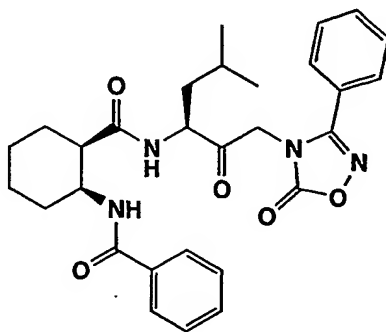


TLC : R f 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ortho Hs against CONH),  
 7.60-7.30 (m, 10H, Phenyl Hs), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H, meta Hs against CONH),  
 5 6.36 (brd, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.77 and 4.62 (each d, J =  
 18.2 Hz, each 1H, COCH<sub>2</sub>), 4.69 (m, 1H, alfa CH of Leu), 1.79-1.50 (m, 3H, CH  
 and CH<sub>2</sub> of isoBu), 0.97 and 0.95 (each d, J = 6.0 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>s of isoBu)。

#### 実施例 11 (4)

- 10 (1R, 2S) -N- [3 (S) -1- (3-フェニル-5-オキソ-1,  
 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘ  
 キシル] -2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



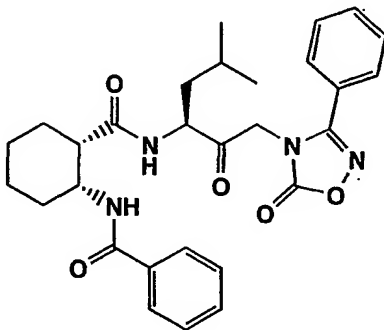
TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

- 15 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.70 (m, 2H, ortho CH against NHCO), 7.60-  
 7.35 (m, 8H, Ph), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH of NHchx), 6.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H,

NH of Leu), 4.65 (d, J = 18.2 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.53 (d, J = 18.2 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.50-4.40 (m, 1H, CH of Leu), 4.35-4.25 (m, 1H, NCH of chx), 2.80 (q, J = 5.0 Hz, 1H, COCH of chx), 2.05-1.30 (m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.78 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 1 1 (5)

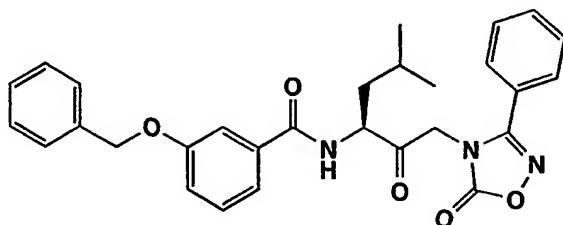
(1 S, 2 R) -N- [3 (S) -1- (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] -2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



TLC : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75-7.70 (m, 2H, ortho CH against NHCO), 7.60-7.35 (m, 8H, Ph), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH of NHchx), 6.38 (br, 1H, NH of Leu), 4.63 (d, J = 18.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.48 (d, J = 18.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.45-4.30 (m, 2H, CH of Leu, and NCH of chx), 2.85 (q, J = 4.5 Hz, 1H, COCH of chx), 2.00-1.25 (m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.86 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 20 実施例 1 1 (6)

N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-ベンジルオキシベンズアミド



5 TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

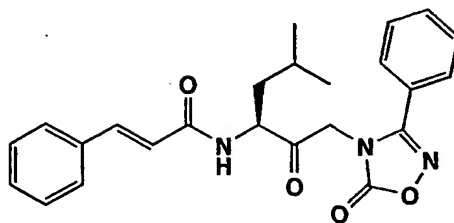
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60-7.20 (m, 13H, Ph), 7.15-7.10 (m, 1H, para CH against CO), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H, NH of Leu), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of BnO), 4.75 (d, J = 18.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.75-4.65 (m, 1H, CH of Leu), 4.62 (d, J = 18.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 1.80-1.50 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05-0.85

10 (m, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 11 (7)

N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-フ

15 エニルプロペンアミド



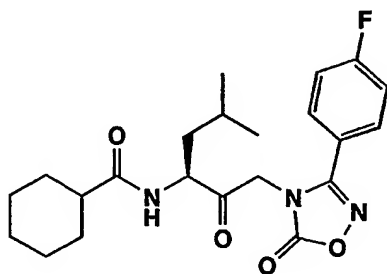
TLC : R f 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.65-7.38 (m, 11H, aromatic Hs and PhCHC), 6.40

(d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, CCHCO), 5.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH), 4.75 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>N), 4.75 (m, 1H, NCHCO of Leu), 4.60 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>N), 1.78-1.40 (m, 3H, CCHCH<sub>2</sub>C of i-Bu), 0.94 (m, 6H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

# 5 実施例 11 (8)

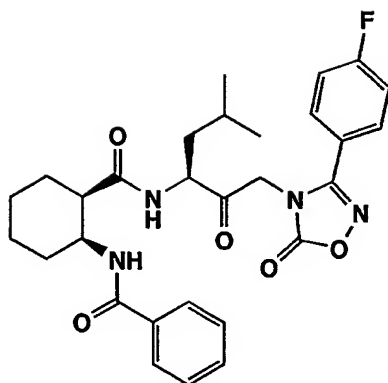
N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド



- 10 T L C : R f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
 N M R (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60-7.45 and 7.30-7.18 (m, both totally 4H, aromatic Hs), 5.73 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, NH), 4.68 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.55 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.43 (m, 1H, NCHCO), 2.10 (m, 1H, CCHCO), 1.85-1.10 (m, 13H, Cyclohexane Hs and CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.90 (m, 6H,  
 15 CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

# 実施例 11 (9)

- (1 R, 2 S) - N - [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド
- 20



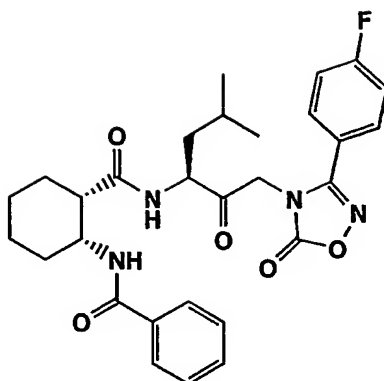
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.72 (dd J = 6.9, 1.8 Hz, 2H, ortho CH against CONH), 7.56-7.38 (m, 5H, CH of Phs, and meta CH against F), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H, ortho CH against F), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, PhCONH), 6.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NH of P1-Leu), 4.63 and 4.51 (each d, J = 18.6 Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.43-4.30 (m, 2H, NCHCO and NCHC), 2.80 (m, 1H, CCHCO), 2.05-1.40 (m, 11H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> of cyclohexyl and CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.84 and 0.79 (each d, J = 5.7 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

10

#### 実施例 11 (10)

(1S, 2R) -N- [3 (S) -1- (3- (4-フルオロフェニル) -5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] -2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキ  
 15 サミド



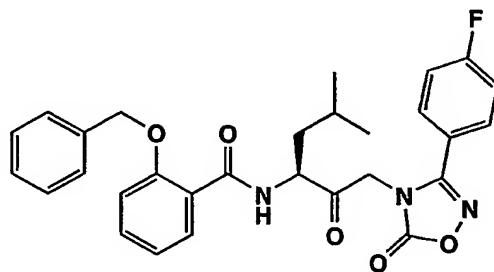
TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.72 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H, ortho CH against CONH), 7.50-7.36 (m, 5H, CH of Phs, and meta CH against F), 7.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H, ortho CH against F), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H, PhCONH), 6.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NH of P1-Leu), 4.63 and 4.48 (each d, J = 18.6 Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.43-4.30 (m, 2H, NCHCO and NCHC), 2.85 (m, 1H, CCHCO), 1.95-1.30 (m, 11H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> of cyclohexyl and CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.89 and 0.86 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

10

#### 実施例 11 (11)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシベンズアミド



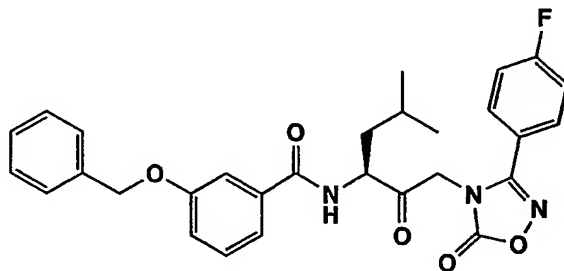
15

TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 8.13 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, ortho CH against CONH), 7.59-7.50 (m, 3H, para CH against CONH and CH of Phs), 7.49-7.42 (m, 5H, meta CH against F, CH of Phs), 7.20-7.10 (m, 4H, ortho CH against F, para CH against OBn, and ortho CH against OBn), 5.16 and 5.13 (each d, each J = 10.2 Hz, each 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.74 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.54 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.44 (m, 1H, NCHCO), 1.40-1.03 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.74 and 0.68 (each d, each J = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 10 実施例 11 (12)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - ベンジルオキシベンズアミド

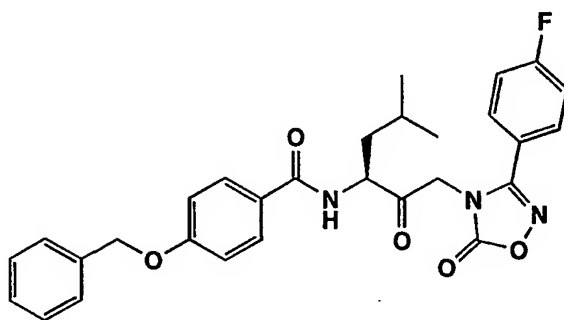


15 TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.55 and 7.52 (each d, each J = 8.7 Hz, each 1H, ortho CH and para CH against OBn), 7.47-7.34 (m, 7H, meta CH against F and CH of Phs), 7.27 (m, 1H, ortho CH against CONH and OBn), 7.22-7.18 (m, 3H, ortho CH against F, and ortho CH against CONH), 6.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.75 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.65 (m, 1H, NCHCO), 4.61 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.99 and 0.96 (each d, each J = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

実施例 11 (13)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 4 - ベンジルオキシベンズアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

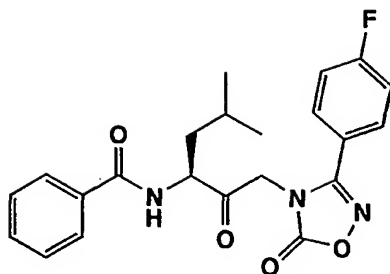
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ortho CH of CONH), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 2H, meta CH of CH<sub>2</sub>O), 7.45-7.34 (m, 5H, CH of Phs, and meta CH of F), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H, ortho CH of F), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H, meta CH of CONH), 6.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.78 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.62 (m, 1H, NCHCO), 4.61 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCHCO), 1.80-1.55 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.99 and 0.96 (each d, each J = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

15

実施例 11 (14)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] ベンズアミド



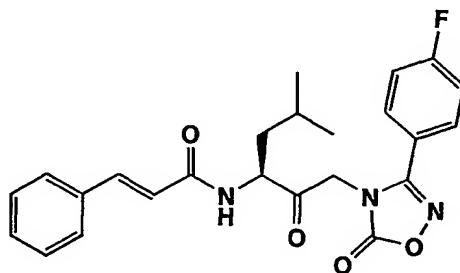


TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ortho CH against CONH), 7.58-7.42 (m, 5H, meta CH against F, and CH of Phs), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H, ortho CH against F), 6.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.78 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.65 (m, 1H, NCHCO), 4.63 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.99 and 0.97 (each d, each J = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 実施例 11 (15)

10 N- [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - フェニルプロペンアミド



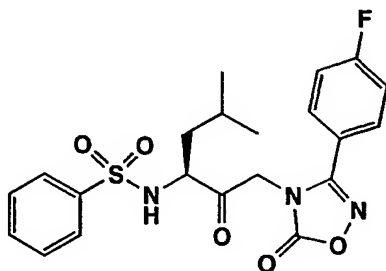
TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

15 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H, PhCHC), 7.56-7.48 (m, 4H, ortho and meta CH against CHCH), 7.40- 7.38 (m, 3H, meta CH against F, and para CH against CHCH), 7.22 (t, J = 8.7 Hz, 2H, ortho CH against F), 6.40 (d, J =

15.6 Hz, 1H, CHCO), 6.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.77 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.60 (m, 1H, NCHCO), 4.60 (d, J = 18.3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.98 and 0.95 (each d, each J = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 5 実施例 11 (16)

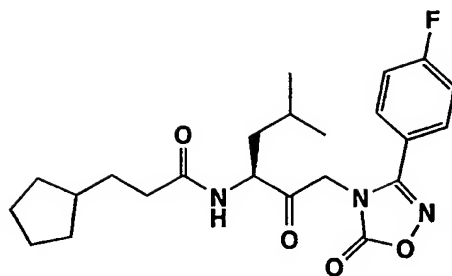
N- [3 (S) - 1 - (3 - (4-フルオロフェニル) - 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H, ortho CH against SO<sub>2</sub>),  
 7.68-7.50 (m, 5H, meta and para CH against SO<sub>2</sub>, and meta CH against F), 7.23 (t, J  
 = 8.7 Hz, 2H, ortho CH against F), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H, NH), 4.83 (d, J = 18.6  
 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.71 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.74 (m, 1H, NCHCO),  
 15 1.50-1.37 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.78 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu), 0.50 (d,  
 J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 実施例 11 (17)

- N- [3 (S) - 1 - (3 - (4-フルオロフェニル) - 5-オキソ-1,  
 20 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘ  
 キシル] - 3-シクロペンチルプロパンアミド

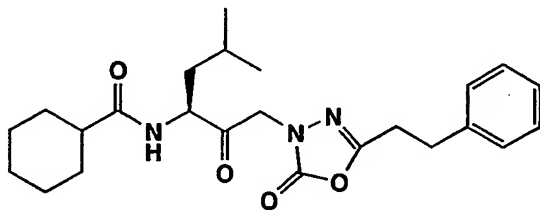


TLC : Rf 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.53 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H, meta CH against F), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H, ortho CH against F), 5.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 4.68 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.57 (d, J = 18.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.46 (m, 1H, NCHCO), 2.20 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CO), 1.80-1.40 and 1.18-1.00 (each m, totally 14H, CH<sub>2</sub> and CH of cyclopentylmethyl and CHCH<sub>2</sub> of i-Bu), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 10 実施例 11 (18)

N- [3 (S) - 1 - (2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド



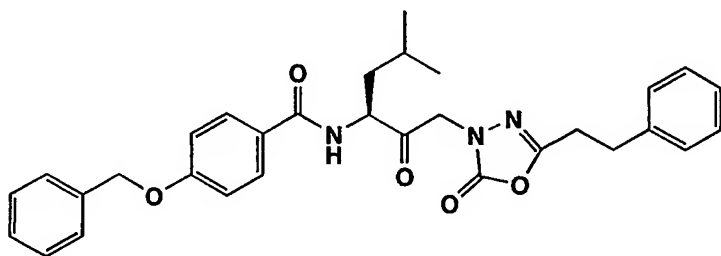
15 TLC : Rf 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.18 (m, 5H, CH of Ph), 5.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 4.71 (ddd, J = 9.6, 8.1, 3.9 Hz, 1H, NCHCO), 4.65 and 4.58 (each d, each J = 18.3 Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.02-2.98 and 2.90-2.80 (each m, each 2H,

PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.14 (tt, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H, NCOCH), 1.92-1.20 (m, 13H, aliphatic Hs), 0.96 and 0.94 (each d, each J = 6.3 Hz, each 3H, CH<sub>3</sub> of i-Bu)。

#### 実施例 11 (19)

- 5 N-[3(S)-1-(2-(2-フェニルエチル)-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-4-ベンジルオキシベンズアミド

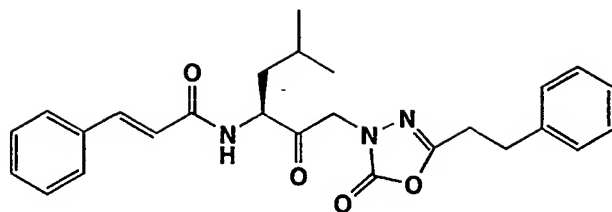


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 10 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 2H, ortho CHs against CONH), 7.45-7.17 (m, 10H, aromatic Hs), 7.00 (d, J = 9.3 Hz, 2H, meta CHs against CONH), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.92 (ddd, J = 9.6, 8.1, 4.2 Hz, 1H, NCHCO), 4.74 and 4.66 (each d, each J = 18.0 Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.03-2.95 and 2.89-2.81 (each m, each 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80-1.52 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>), 0.99-0.97 (m, 6H, CH<sub>3</sub>)。
- 15

#### 実施例 11 (20)

- N-[3(S)-1-(2-(2-フェニルエチル)-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-3-フェニルプロペンアミド
- 20

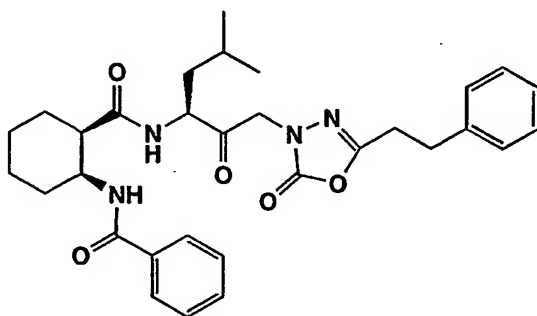


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH of PhCHC), 7.60-7.45 (m, 2H, ortho CH against CHCH), 7.40-7.15 (m, 8H, CH of Ph), 6.43 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH of CHCONH), 6.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH of Leu), 4.95-4.80 (m, 1H, CH of Leu), 4.73 (d, J = 18.3 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.66 (d, J = 18.3 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 3.10-2.80 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-1.40 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 11 (21)

(1R, 2S) -N- [3 (S) -1- (2- (2-フェニルエチル) -5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] -2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



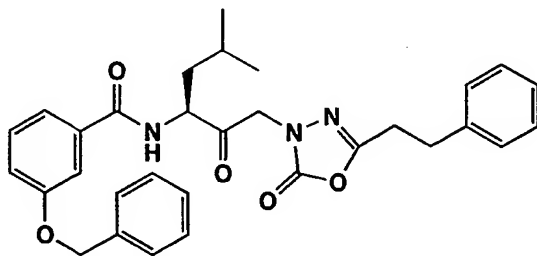
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ortho CHs against CONH),

7.50-7.17 (m, 8H, aromatic Hs), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, PhCONH), 6.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH of Leu), 4.68 (m, 1H, NCHCO), 4.65 and 4.57 (each d, each  $J = 18.3$  Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.35 (m, 1H, PhCONCH), 3.03-2.96 and 2.90-2.78 (each m, totally 5H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and NCOCH), 2.17-1.40 (m, 11H, aliphatic Hs),  
 5 0.80 and 0.79 (each d, each  $J = 6.3$  Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>).

### 実施例 11 (22)

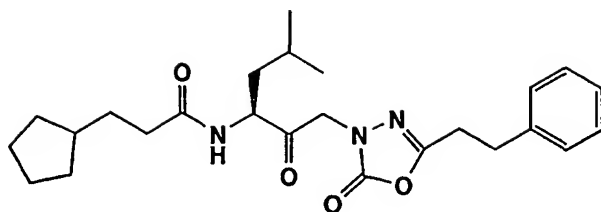
N-[3 (S)-1-(2-(2-フェニルエチル)-5-オキソ-1, 3,  
 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシ  
 10 ル]-3-ベンジルオキシベンズアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-7.10 (m, 14H, aromatic Hs), 6.50 (d,  $J = 7.8$   
 Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.92 (m, 1H, NCHCO), 4.72 and 4.66 (each d,  
 15 each  $J = 18.4$  Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.05-2.92 and 2.91-2.80 (each m, each 2H,  
 PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80-1.50 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>), 1.00-0.97 (m, 6H, CH<sub>3</sub>).

### 実施例 11 (23)

N-[3 (S)-1-(2-(2-フェニルエチル)-5-オキソ-1, 3,  
 20 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシ  
 ル]-3-シクロペンチルプロパンアミド

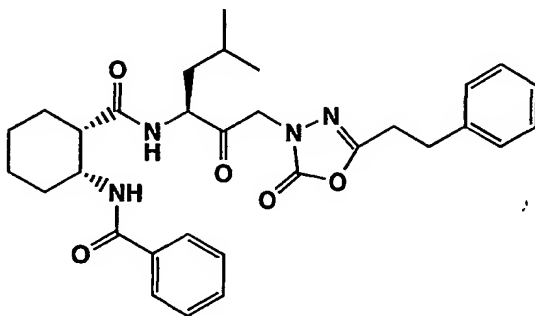


TLC : R f 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.15 (m, 5H, CH of Ph), 5.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH of Leu), 4.80-4.65 (m, 1H, CH of Leu), 4.66 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.60 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 3.10-2.80 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of CH<sub>2</sub>CONH), 1.90-1.40 (m, 12H, aliphatic protons), 1.20-1.00 (m, 2H, aliphatic protons), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 10 実施例 11 (24)

(1S, 2R) -N- [3 (S) -1- (2- (2-フェニルエチル) -5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] -2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



15

TLC : R f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

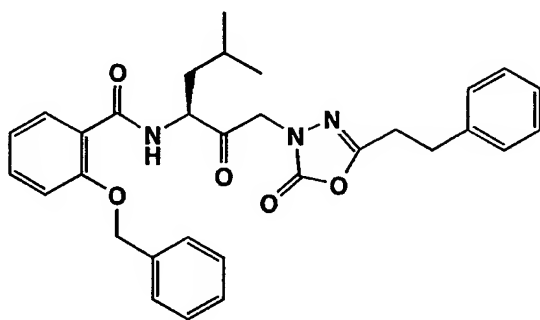
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.78 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H, ortho CHs against

CONH), 7.50-7.16 (m, 9H, aromatic Hs and PhCONH), 6.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH of Leu), 4.62 (m, 1H, NCHCO), 4.60 and 4.49 (each d, each  $J = 18.4$  Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.33 (m, 1H, PhCONCH), 3.03- 2.77 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> and NCOCH), 2.10-1.40 (m, 11H, aliphatic Hs), 0.94-0.91 (m, 6H, CH<sub>3</sub>)。

5

#### 実施例 11 (25)

N- [3 (S) - 1 - (2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシベンズアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H, ortho CH against CONH), 8.22 (m, 1H, NH), 7.55-7.08 (m, 13H, aromatic Hs), 5.19 and 5.14 (each d, each  $J = 10.4$  Hz, each 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.62 (m, 1H, NCHCO), 4.68 and 4.60 (each d, each  $J = 18.2$  Hz, each 1H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.05-2.93 and 2.90-2.78 (each m, each 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50-1.05 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>), 0.79 and 0.71 (each d, each  $J = 6.2$  Hz, each 3H, CH<sub>3</sub>)。

15

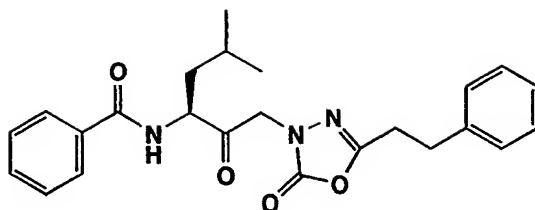
#### 実施例 11 (26)

N- [3 (S) - 1 - (2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシ

20



ル] ベンズアミド



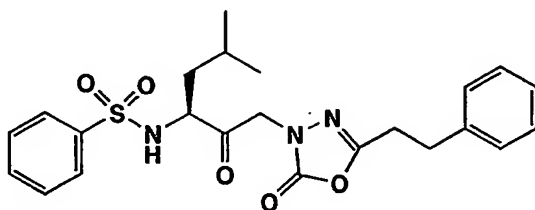
TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H, ortho CH against CONH), 7.60-7.40 (m, 3H, meta and para CH against CONH), 7.40-7.15 (m, 5H, CH of Ph), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH of Leu), 4.95 (ddd, J = 9.2, 8.0, 4.4 Hz, 1H, CH of Leu), 4.74 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.68 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 3.10-2.80 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.85-1.45 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.00 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10

#### 実施例 11 (27)

N-[3(S)-1-(2-(2-フェニルエチル)-5-オキソー1,3,4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソー5-メチル-3-ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド



15

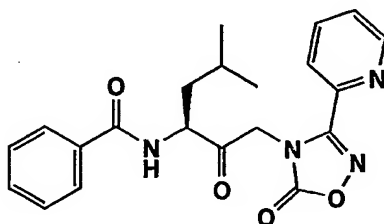
TLC : R f 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.84 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H, ortho CH against SO<sub>2</sub>), 7.65-7.45 (m, 3H, meta and para CH against SO<sub>2</sub>), 7.40-7.15 (m, 5H, CH of Ph), 5.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH of Leu), 4.53 (d, J = 18.5 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N),

4.45 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 3.97 (ddd,  $J = 9.7, 8.4, 4.4$  Hz, 1H, CH of Leu), 3.10-2.80 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.80-1.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.73 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

# 5 実施例 11 (28)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (2-ピリジル) - 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ペンズアミド

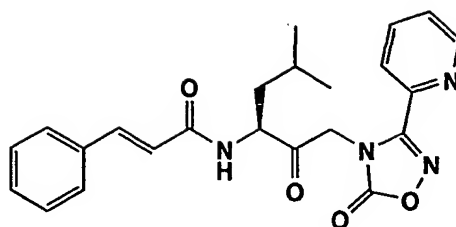


10 T L C : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.57 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 8.07 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.90-7.70 (m, 3H, ortho CH against CON, and 4-CH of pyr.), 7.60-7.35 (m, 4H, meta and para CH against CON, and 5-CH of pyr.), 6.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH), 5.28 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.25-5.10 (m, 1H, CH of Leu), 5.20 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 1.90-1.45 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.05 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 1.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

# 実施例 11 (29)

20 N- [3 (S) - 1 - (3 - (2-ピリジル) - 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-フェニルプロペンアミド



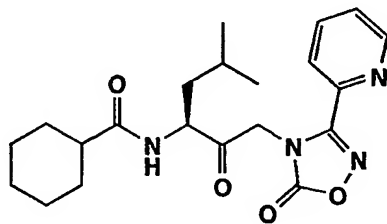
TLC : R f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.61 (ddd, J = 4.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.83 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H, 4-CH of pyr.),  
 5 7.66 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH of PhCHC), 7.55-7.30 (m, 6H, CH of Ph, and 5-CH of  
 pyr.), 6.42 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH of CHCONH), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH),  
 5.25 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.20-5.05 (m, 1H, CH of Leu), 5.19 (d,  
 J = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 1.85-1.40 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.03 (d,  
 J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

10

#### 実施例 11 (30)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 -  
 オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]  
 シクロヘキサンカルボキサミド



15

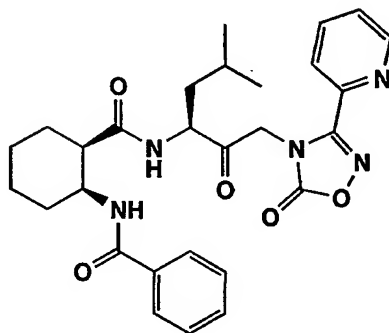
TLC : R f 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.60 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 8.07 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.84 (dt, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H, 4-CH of  
 pyr.), 7.43 (ddd, J = 7.9, 4.8, 1.0 Hz, 1H, 5-CH of pyr.), 5.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H,

NH), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.05-4.90 (m, 1H, CH of Leu), 2.13 (tt, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H, CH of chx), 1.90-1.10 (m, 13H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.98 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

5 実施例 1 1 (3 1)

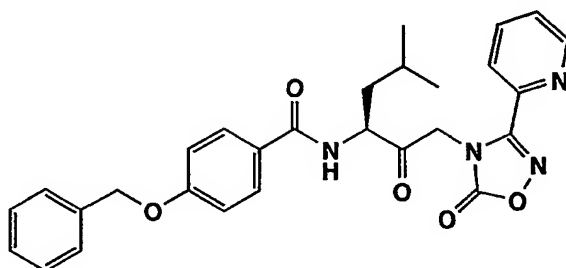
(1 R, 2 S) - N - [ 3 (S) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル ] - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



- 10 T L C : R f 0.33 ( n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;  
 NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ 8.57 ( ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr. ),  
 8.06 ( dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr. ), 7.83 ( dt, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H, 4-CH of  
 pyr. ), 7.76 ( dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H, ortho CH against CONH ), 7.55-7.35 ( m, 4H,  
 meta and para CH against CONH, and 5-CH of pyr. ), 7.13 ( d, J = 7.6 Hz, 1H, NH of  
 15 PhCONH ), 6.20 ( d, J = 8.4 Hz, 1H, NH ), 5.16 ( s, 2H, CH<sub>2</sub> of LeuCH<sub>2</sub>N ), 5.00-4.80  
 ( m, 1H, CH of Leu ), 4.40-4.20 ( m, 1H, NCH of chx ), 2.80 ( q, J = 4.9 Hz, 1H,  
 COCH of chx ), 2.20-1.30 ( m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu ), 0.84 ( d, J  
 = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu ), 0.81 ( d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu ) 。

20 実施例 1 1 (3 2)

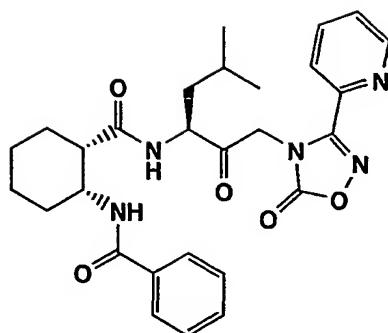
N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 -  
オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]  
- 4 - ベンジルオキシベンズアミド



- 5 TLC : R f 0.50 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;  
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.82 (dt, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ortho CH against CONH), 7.45-7.30 (m, 6H, CH of Bn, and 5-CH of pyr.), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, meta CH against CONH), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.26 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.20 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.20-5.10 (m, 1H, CH of Leu), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub> of Bn), 1.90-1.40 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.99 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 15 実施例 11 (33)

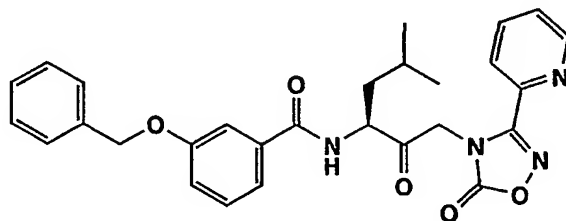
(1 S, 2 R) - N - [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキ  
ソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル  
- 3 - ヘキシル] - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド



TLC : R f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.46 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 7.99 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.80-7.65 (m, 3H, ortho CH against  
 5 CONH, and 4-CH of pyr.), 7.50-7.15 (m, 5H, meta and para CH against CONH, and  
 NH of PhCONH, and 5-CH of pyr.), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH of Leu), 5.12 (d, J  
 = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.05 (d, J = 17.8 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.90-  
 4.70 (m, 1H, CH of Leu), 4.35-4.20 (m, 1H, NCH of chx), 2.84 (q, J = 4.9 Hz, 1H,  
 COCH of chx), 2.20-1.30 (m, 11H, CH<sub>2</sub> of chx, and CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.96 (d, J  
 10 = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

#### 実施例 11 (34)

N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 -  
 オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]  
 15 - 3 - ベンジルオキシベンズアミド

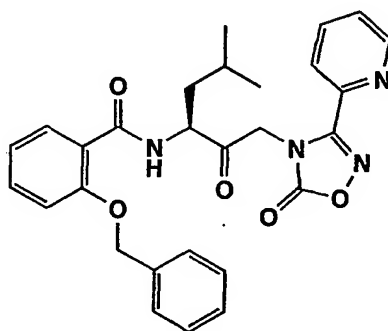


TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.56 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 8.07 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.83 (dt,  $J = 1.8, 7.9$  Hz, 1H, 4-CH of  
 pyr.), 7.50-7.25 (m, 9H, CH of Ph, and 5-CH of pyr.), 7.13 (dt,  $J = 6.6, 2.6$  Hz, 1H,  
 para CH against CONH), 6.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH), 5.27 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H,  
 5 CH of  $\text{LeuCH}_2\text{N}$ ), 5.25-5.10 (m, 1H, CH of Leu), 5.20 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H, CH of  
 Leu $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  of Bn), 1.85-1.45 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  and CH of Leu), 1.04  
 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  of Leu), 1.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  of Leu)。

### 実施例 11 (35)

10 N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 -  
 オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]  
 - 2 - ベンジルオキシベンズアミド



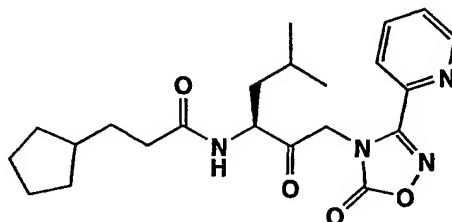
TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキササン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

15 NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.53 (ddd,  $J = 5.0, 1.8, 1.0$  Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 8.23 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H, ortho CH against CON), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH),  
 8.04 (dt,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.81 (dt,  $J = 1.8, 7.7$  Hz, 1H, 4-CH of  
 pyr.), 7.55-7.30 (m, 7H, CH of Ph, and 5-CH of pyr.), 7.20-7.05 (m, 2H, meta CH  
 against CON), 5.18 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, CH of  $\text{LeuCH}_2\text{N}$ ), 5.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  of Bn),  
 20 5.14 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, CH of  $\text{LeuCH}_2\text{N}$ ), 4.95-4.80 (m, 1H, CH of Leu), 1.55-

1.00 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.83 (d, J = 5.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 11 (36)

- 5 N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - シクロペンチルプロパンアミド



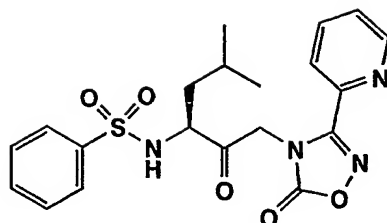
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

- 10 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H, 6-CH of pyr.), 8.07 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.84 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H, 4-CH of pyr.), 7.42 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.0 Hz, 1H, 5-CH of pyr.), 5.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 5.19 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.14 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.05-4.90 (m, 1H, CH of Leu), 2.30-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of CH<sub>2</sub>CONH),
- 15 1.85-1.35 (m, 12H, aliphatic protons), 1.20-0.90 (m, 2H, aliphatic protons), 1.00 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

### 実施例 11 (37)

- N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル]
- 20 ベンゼンスルホンアミド





TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.54 (ddd, J = 5.0, 1.8, 1.1 Hz, 1H, 6-CH of pyr.),  
 8.06 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 3-CH of pyr.), 7.90-7.75 (m, 3H, ortho CH against SO<sub>2</sub>,  
 5 and 4-CH of pyr.), 7.65-7.40 (m, 4H, meta and para CH against SO<sub>2</sub>, and 5-CH of  
 pyr.), 5.32 (d, J = 18.1 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 5.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH),  
 5.05 (d, J = 18.1 Hz, 1H, CH of LeuCH<sub>2</sub>N), 4.20-4.05 (m, 1H, CH of Leu), 1.80-  
 1.20 (m, 3H, CH<sub>2</sub> and CH of Leu), 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu), 0.77 (d, J  
 = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Leu)。

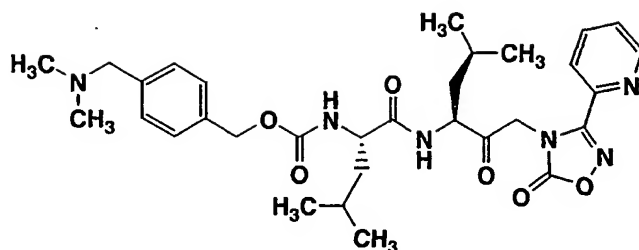
10

#### 実施例 12 ~ 実施例 12 (1)

相当する化合物を用いて、実施例 6 → 実施例 8 と同様の操作を行なって、以  
 下の物性値を有する以下の化合物を得た。

#### 15 実施例 12

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 1,  
 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘ  
 キシル) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンジルオキシカルボニルアミ  
 ノ) - 4 - メチルペンタンアミド

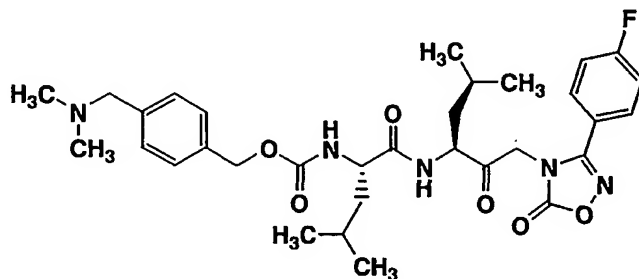


TLC : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 4H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H),  
 5 5.14-5.07 (m, 5H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.73-1.43 (m, 6H), 0.96-0.88 (m, 12H)。

#### 実施例 12 (1)

2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチ  
 10 ル - 3 - ヘキシル) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド



TLC : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 6H), 6.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 5.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.63-1.42 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 12H)。

## [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50mg の活性

5 成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル)  
- 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ペンジルオキシカルボ  
ニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド .....5.0 g

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) .....0.2 g

10 ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) .....0.1 g

・ 微結晶セルロース .....4.7 g

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5ml  
ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20mg の活

15 性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

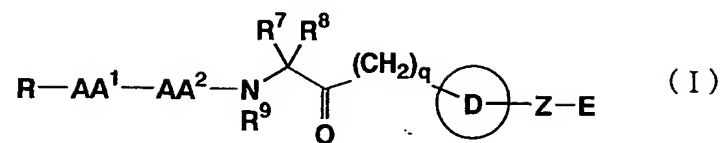
・ 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル)  
- 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ペンジルオキシカルボ  
ニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド ..... 2.0 g

・ マンニトール ..... 20 g

20 ・ 蒸留水 ..... 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、Rは、

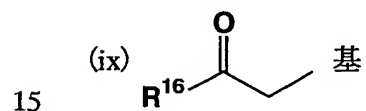
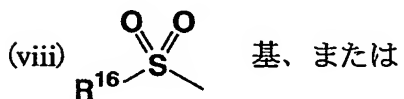
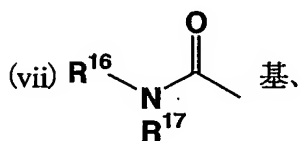
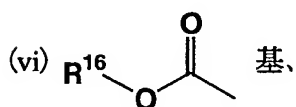
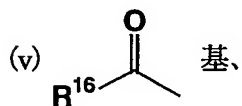
(i) 水素原子、

(ii) C 1 ~ 8 アルキル基、

(iii) C y c A 基、

(iv) ハロゲン原子、C y c A 基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシ

10 アノ基から選ばれる基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、



を表わし、

Cyc Aは、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

5 R<sup>16</sup>は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) Cyc A基、または

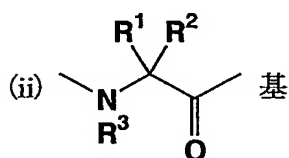
10 (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>基および-NHC(O)-Cyc A基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アル

15 キル基を表わし、

AA<sup>1</sup>は、

(i) 単結合、または



(基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ同じかもしくは異なって、

20 (i) 水素原子、

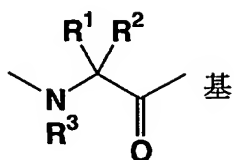
(ii) C 1～8アルキル基、

(iii) Cyc A基、または

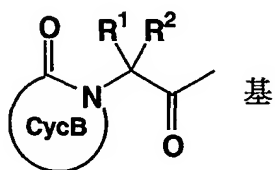
(iv) 以下の(1)～(8)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- (1)  $-NR^{21}R^{22}$ 基、  
 (2)  $-OR^{23}$ 基、  
 (3)  $-SR^{24}$ 基、  
 (4)  $-COR^{25}$ 基、  
 5 (5)  $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、  
 (6) グアニジノ基、  
 (7) CycA基、  
 (8)  $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは
- $R^1$ と $R^2$ は一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸  
 10 素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレン  
 は $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）を表  
 わし、
- $R^{20}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）  
 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を  
 15 表わし、
- $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ および $R^{26}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、  
 水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換  
 されたC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{25}$ はC 1～4アルキル基、フェニル  
 基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、  
 20  $-OR^{23}$ 基（基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基に  
 よって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- $R^3$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によっ  
 て置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは
- $R^3$ は、 $R^1$ と一緒に、C 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つ  
 25 は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキ  
 レンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）

を表わす。) を表わすか、あるいは  
AA<sup>1</sup>が、

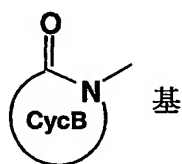


を表わすとき、Rと一緒に、



5

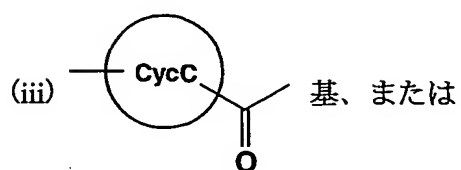
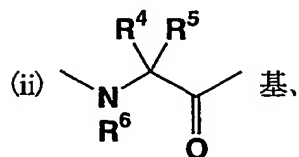
(基中、

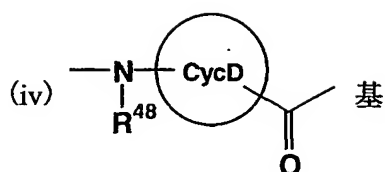


は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記  
と同じ意味を表わす。) で示される基を表わし、

10 AA<sup>2</sup>は、

(i) 単結合、





(基中、 $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

(2) C 1～8アルキル基、

5 (3) C y c A基、または

(4) 以下の(a)～(h)から選ばれる1～5個の基によって置換された  
C 1～8アルキル基を表わし：

(a)  $-NR^{41}R^{42}$ 基、

(b)  $-OR^{43}$ 基、

10 (c)  $-SR^{44}$ 基、

(d)  $-COR^{45}$ 基、

(e)  $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、

(f) グアニジノ基、

(g) C y c A基、

15 (h)  $-NR^{46}SO_2R^{41}$ 基；あるいは

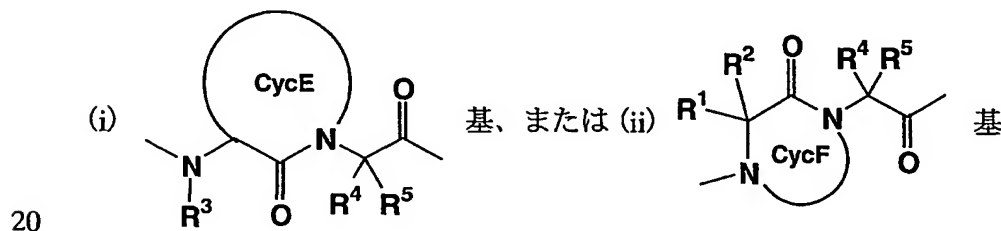
$R^4$ と $R^5$ は、一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは  
酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレ  
ンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を  
表わし、

20  $R^{40}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）  
基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を  
表わし、

$R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ および $R^{46}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、  
水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換



- されたC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{45}$ はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{41}R^{42}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{43}$ 基（基中、 $R^{43}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- 5  $R^6$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは
- $R^6$ は、 $R^4$ と一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、
- 10  $R^{48}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、または $AA^1$ が単結合のとき、 $R$ と一緒にあってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、 $R^{47}$ 基は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、
- 15  $CycC$ は、3～17員の単環または二環式複素環を表わし、
- $CycD$ は、C 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは
- $AA^2$ は、 $AA^1$ と一緒にあって



（基中、 $CycE$ は、4～18員の単環または二環式複素環を表わし、 $CycF$ は、5～8員の単環式複素環を表わし、

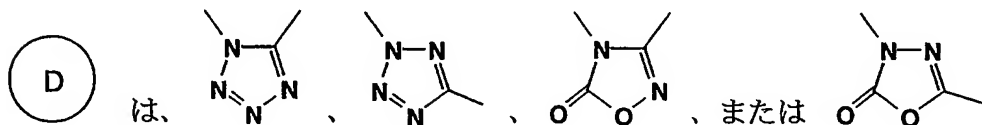
- その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、  
 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、  
 (i) 水素原子、  
 (ii) C 1～8 アルキル基、  
 5 (iii) C y c A 基、または  
 (iv) 以下の (1)～(8) から選ばれる 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし：
- (1)  $-NR^{61}R^{62}$  基、  
 (2)  $-OR^{63}$  基、  
 10 (3)  $-SR^{64}$  基、  
 (4)  $-COR^{65}$  基、  
 (5)  $-NR^{66}CONR^{61}R^{62}$  基、  
 (6) グアニジノ基、  
 (7) C y c A 基、  
 15 (8)  $-NR^{66}SO_2R^{61}$  基；あるいは  
 $R^7$ と $R^8$ は、一緒になって C 2～8 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、  
 20  $R^{60}$ は、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-COO-$  (C 1～4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わし、  
 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$ および $R^{66}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換  
 25 された C 1～4 アルキル基を表わし、  
 $R^{66}$ は、C 1～4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$  基 (基中、すべて

の記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{63}$ 基(基中、 $R^{63}$ は前記と同じ意味を表わす。)またはフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基を表わし、

$R^9$ は、水素原子、C1~8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1~8アルキル基を表わすか、あるいは

$R^9$ は、 $R^7$ と一緒にあってC2~6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、

10  $q$ は、1~4の整数を表わし、



を表わし、

$Z$ は、単結合、C1~6アルキレン、C2~6アルケニレン、C2~6アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}-$ 、  
 15 または1個の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ あるいは $-NR^{10}-$ で置き換わったC1~6アルキレンを表わし、

$R^{10}$ は、水素原子、C1~4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基を表わし、

$E$ は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ジフェニル(C1~4)アルキル基、トリ(C1~4アルキル)シリル基、C1~4アルキル基、 $-COOR^{18}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-G-(R^{35})_r$ 、  
 20  $-CH_2-PO(OR^{36})_2$ 、または $-CH(PO(OR^{36})_2)_2$ を表わし、  
 $R^{18}$ は、水素原子、C1~4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基を表わし、

$R^{19}$ および $R^{20}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキルを表わすか、

$R^{19}$ および $R^{20}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の窒素原子および酸素原子、あるいは1個の窒素原子または硫黄原子を含有する5～7員単環複素環を表わし、

Gは、C 3～10の単環、または二環式炭素環、あるいは1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

10  $r$  は、1～5の整数を表わし、

$R^{35}$ は、(i)水素原子、(ii)C 1～8アルキル基、(iii)ハロゲン原子、(iv)ニトロ基、(v)トリフルオロメチル基、(vi)シアノ基、(vii)  $-OR^{37}$ 、(viii)  $-NR^{37}R^{38}$ 、(ix)  $-SR^{37}$ 、(x)  $-COOR^{37}$ 、(xi)  $-COR^{37}$ 、(xii)  $-CONR^{19}R^{20}$ 、(xiii)C 3～10の単環または二環式炭素環、(xiv)1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環、(xv)C 3～10の単環または二環式炭素環、または1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～18員の単環、二環または三環式複素環によって置換されたC 1～8アルキル（該炭素環または複素環は、以下に示す基から選  
20 ばれる1～5個の基で置換されていてもよい：C 1～8アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、テトラゾール、 $-OR^{39}$ 、 $-NR^{39}R^{40}$ 、 $-SR^{39}$ 、 $-COOR^{39}$ 、または $-COR^{39}$ ）を表わし、  
 $R^{36}$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、シアノ基、フェニル基、フェニル基またはシアノ基によって置換されたC 1～8アルキル基、1～3個のハロ  
25 ゲン原子によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

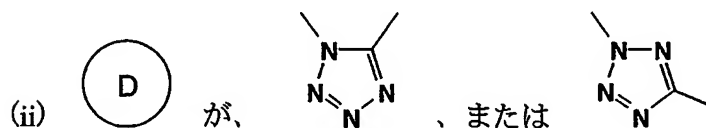
$R^{37}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

$R^{38}$ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、フェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、C 2～5アシル基、または $\text{COCF}_3$ を表わ

5 し、

$R^{39}$ および $R^{40}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキルを表わす。

ただし、(i) Zが $-\text{SO}-$ を表わすとき、Eは水素原子を表わさず、



10 を表わすとき、 $R^7$ および $R^8$ は、 $-\text{COR}^{65}$ で置換されたC 1アルキルを表わさず；

(iii)  $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{16}$ 基中のCyc A基は、それぞれ同じかもしくは異なっているとしてもよく、さらにCyc A、Cyc B、Cyc C、Cyc D、Cyc EおよびCyc Fは、それぞれ独立して1～5個の $R^2$

15  $^7$ 基によって置換されていてもよい；

$R^{27}$ 基は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基、
- 20 (4)  $-\text{OR}^{13}$ 基、
- (5) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、

- (9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (10)  $-SR^{14}$ 基、  
 (11)  $-COR^{15}$ 基、  
 (12) オキシ基、  
 5 (13)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
 (14)  $-OCF_3$ 基、または  
 (15) 以下の(a)～(m)から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす：
- (a) ハロゲン原子、  
 10 (b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、  
 (c)  $-OR^{13}$ 基、  
 (d) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
 (e) ニトロ基、  
 (f) トリフルオロメチル基、  
 15 (g) シアノ基、  
 (h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (j)  $-SR^{14}$ 基、  
 (k)  $-COR^{15}$ 基、  
 (l)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
 20 (m)  $-OCF_3$ 基；
- (基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C1～4アルキル基、 $-COO-$ (C1～4アルキル)基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、  
 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C1～4  
 25 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わし、

$R^{15}$ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{11}R^{12}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{13}$ 基（基中、 $R^{13}$ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）]

5 で示される含窒素五員環化合物またはその非毒性塩。

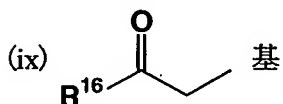
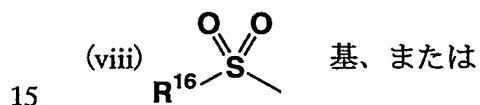
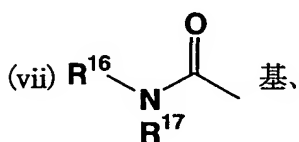
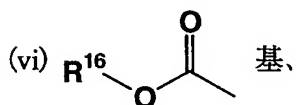
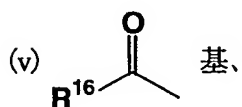
2.  $R$ が、

(i) 水素原子、

(ii) C 1～8アルキル基、

10 (iii) C y c A基、

(iv) C y c A基またはニトロ基によって置換されたC 1～8アルキル基、



を表わし、

$R^{16}$ が、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、

5 (4) Cyc A基、

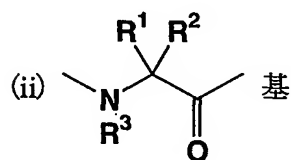
(5) Cyc A基または-NHC(O)-Cyc A基によって置換されたC 1～8アルキル基、

(6) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または

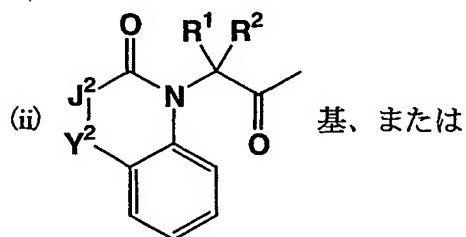
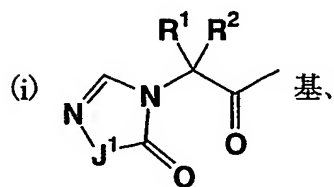
(7) Cyc A基によって置換されたC 2～8アルキニル基を表わし、

10 AA<sup>1</sup>が、

(i) 単結合、

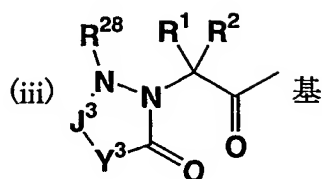


またはRと一緒になって



15





(基中、 $J^1$ は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}-$ 基(基中、 $R^{29}$ は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、 $C1\sim3$ アルキレン基または $C2\sim3$ アルケ

5 ニレン基を表わし、

$J^2$ が、単結合または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、

$Y^2$ が、 $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、

$J^3$ が、カルボニル基または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、

10  $Y^3$ が、 $C1\sim3$ アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}-$ 基(基中、 $R^{29}$ は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

$R^{28}$ が、水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わすか、または

$R^{28}$ が、 $R^1$ と一緒に $C2\sim4$ アルキレン基を表わし、

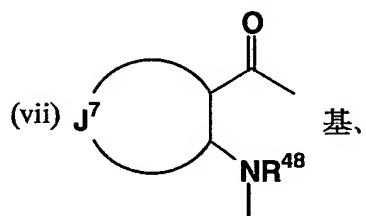
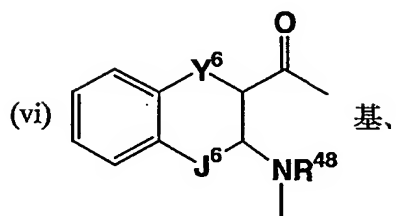
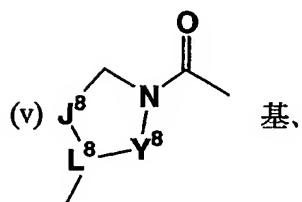
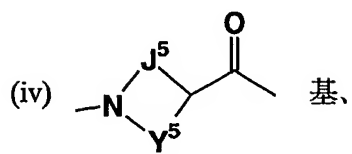
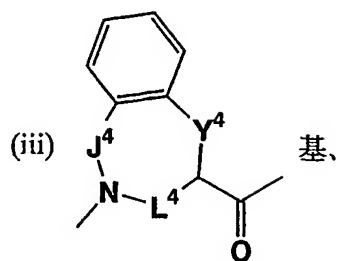
15 その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わし、

それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ によって置換されていてもよい。)を表わし、

$AA^2$ 基が、

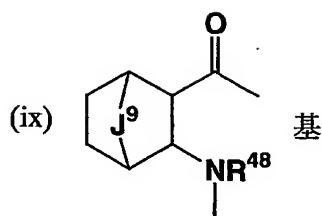
(i) 単結合、





5





(基中、 $J^4$ 、 $Y^4$ および $L^4$ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし(ただし、 $J^4$ 、 $Y^4$ および $L^4$ は同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

5  $J^5$ が、C 1～6アルキレン基を表わし、

$Y^5$ が、単結合、C 1～3アルキレン基または $-NR^{67}-$ 基(基中、 $R^{67}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

$J^8$ が、C 1～5アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わ

10 ってもよい。)を表わし、

$Y^8$ が、単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、

$L^8$ が、 $-N-$ 基、または $-CH-$ 基を表わし、

$J^6$ および $Y^6$ が、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし(ただし、 $J^6$ および $Y^6$ は同時に単結合を表わすこと

15 はないものとする。)、

$J^7$ が、C 1～6アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基(基中、 $R^{67}$ は前記と同じ意味を表わす。)に置き換わ

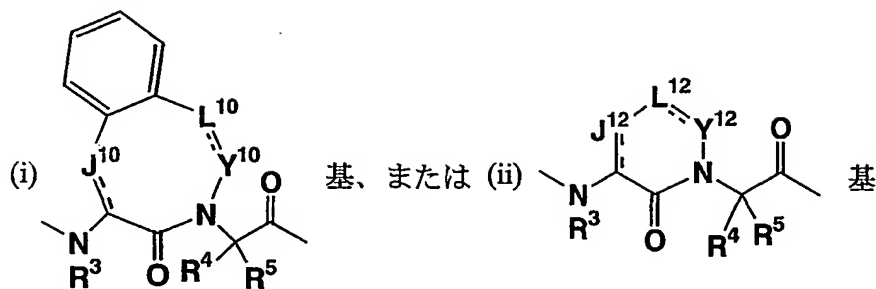
$J^9$ が、C 1～3アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基(基

20 中、 $R^{67}$ は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ によって置換されていてもよい。)

であるか、

$AA^2$ が、 $AA^1$ と一緒にあって、



(基中、

----

は単結合または二重結合を表わし、

- 5  $J^{10}$ および $Y^{10}$ が、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC1～3アルキレン基を表わし、

$L^{10}$ が、単結合、C1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 $R^{57}$ は水素原子、C1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～4アルキル基を表わす。）、 $-N=$ 基、酸素原子または $-S(O)$

- 10 p-基（基中、pは0または1～2の整数を表わす。）を表わし、

$J^{12}$ および $Y^{12}$ が、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC1～3アルキレン基を表わし、

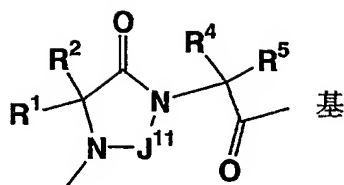
$L^{12}$ が、C1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 $R^{57}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または $-S(O)$  p-基（基

- 15 中、pは前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。）であり、

それぞれの環は1～5個の $R^{27}$ によって置換されていてもよく、

$AA^2$ と $AA^1$ が一緒になって、



(基中、 $J^{11}$ はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)であり、

Cyc A基中の $R^{27}$ が、

- 5 (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (4)  $-OR^{13}$ 基、
- (5) フェニル基、
- 10 (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) テトラゾール基、
- (10)  $-SR^{14}$ 基、
- 15 (11)  $-COR^{15}$ 基、
- (12) オキシ基、または
- (13) 以下の(a)～(k)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす：
- (a) ハロゲン原子、
- 20 (b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (c)  $-OR^{13}$ 基、
- (d) フェニル基、
- (e) ニトロ基、

(f) トリフルオロメチル基、

(g) シアノ基、

(h) テトラゾール基、

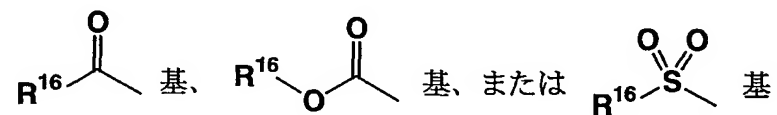
(j)  $-SR^{14}$ 基、

5 (k)  $-COR^{15}$ 基

(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

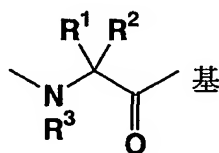
である請求の範囲 1 に記載の化合物またはその非毒性塩。

3. Rが、C 1～8アルキル基、Cyc A基もしくはニトロ基によって置  
10 換されたC 1～8アルキル基、



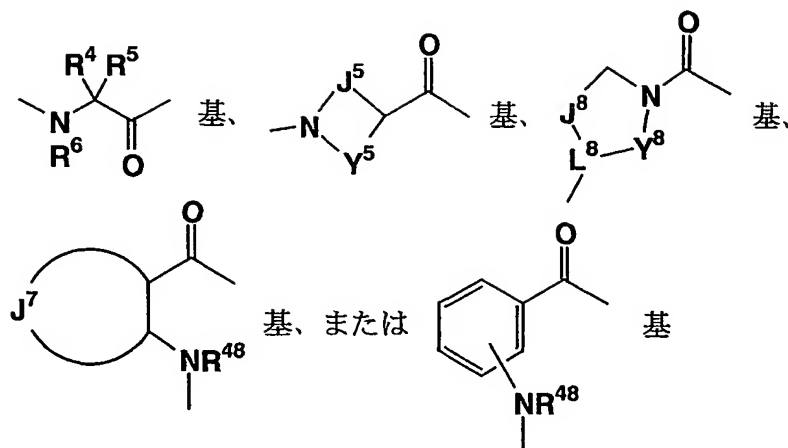
であり、

AA<sup>1</sup>が、単結合、または



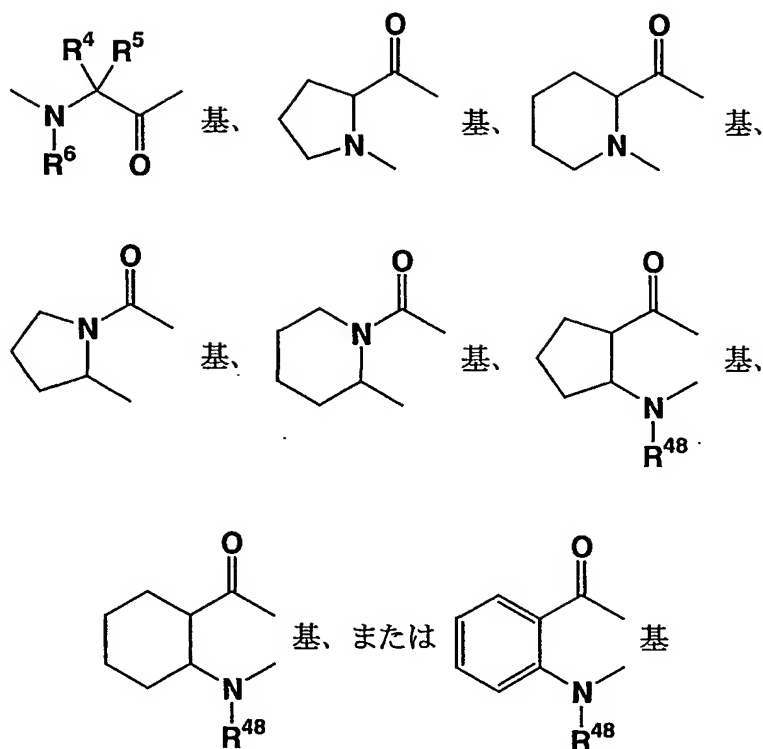
15 であり、

AA<sup>2</sup>が、単結合、



である請求の範囲 2 に記載の化合物またはその非毒性塩。

4.  $R^{16}$ が、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アル  
 5 キニル基、Cyc A基、またはCyc A基によって置換されたC 1～8アル  
 キル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基であり、  
 Cyc A基が、単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリールまたはそ  
 の一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の  
 窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5  
 10 ～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であり、  
 $R^1$ が、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または $NH_2$ 基、C 1  
 ～4アルコキシ基、SH基、 $SCH_3$ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、  
 $COOH$ 基、 $CONH_2$ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドール  
 で置換されたC 1～8アルキル基であり、かつ $R^2$ が、水素原子であるか、あ  
 15 るいは $R^1$ と $R^2$ が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、  
 $R^3$ が、水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいは $R^3$ と $R^1$ が一  
 緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、  
 $AA^2$ が、単結合、



を表わし、

- 5 R<sup>4</sup>が、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH<sub>2</sub>基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH<sub>2</sub>基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR<sup>5</sup>が、水素原子であるか、あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、
- 10 R<sup>6</sup>が、水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR<sup>6</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、  
R<sup>48</sup>が、水素原子またはC 1～4アルキル基であり、  
R<sup>7</sup>が、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH<sub>2</sub>基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH<sub>3</sub>基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、
- 15 COOH基、CONH<sub>2</sub>基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR<sup>8</sup>が、水素原子であるか、あ



るいは $R^7$ と $R^8$ が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、  
 $R^9$ が、水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいは $R^9$ と $R^7$ が一  
 緒になってC 2～4アルキレン基を表わす請求の範囲3に記載の化合物また  
 はその非毒性塩。

5

5.  $R^{16}$ が、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、  
 および $NR^{18}R^{19}$ から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル  
 基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基である請求の範囲  
 1に記載の化合物またはその非毒性塩。

10

6.  $R^{16}$ が、(1) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基、または  
 (2) 1～5個の置換基 $R^{27}$ を有するCycA基で置換されているC 1～8  
 アルキル基、C 2～8アルケニル基、およびC 2～8アルキニル基  
 (ただし、(1)、(2)中の $R^{27}$ 基のうち少なくとも1個は、

15

(i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、  
 (ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、  
 (iii)  $-SO_2R^{15}$ 基、  
 (iv)  $-OCF_3$ 基、および

20

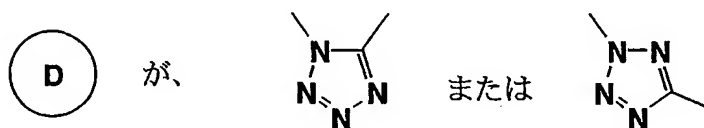
(v) (a) ハロゲン原子、(b)  $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c)  $-OR^{13}$ 基、(d)  
 C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフル  
 オロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複  
 素環、(j)  $-SR^{14}$ 基、(k)  $-COR^{15}$ 基、(l)  $-SO_2R^{15}$ 基およ  
 び(m)  $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～  
 8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC 5～10の単環もしくは二環式  
 炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基および $-O$   
 $CF_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)である請求

25

の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

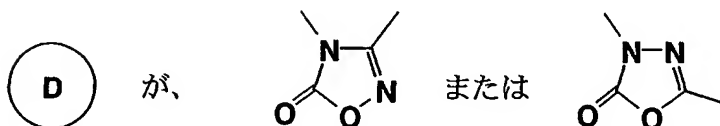
7.  $AA^1$ が、単結合であり、 $R^{48}$ とRが一緒になって表わす基がC 2～6  
アルキレン基（基中の炭素原子のひとつは $-NR^{47}-$ 基（基中、 $R^{47}$ は請求  
5 の範囲 1 と同じ意味を表わす。）、酸素原子または硫黄原子に置き換わって  
もよい。）である請求の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

8.



- 10 である請求の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

9.



である請求の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

15

10. 化合物が、

- (1) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-フェニルテトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 20 (2) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-モルホリノテトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

- (3) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (テトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (4) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (テトラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 5 (5) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (ピロリジン-1-イル) テトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 10 (6) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5-ベンジルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (7) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5-ベンジルテトラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 15 (8) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5-エチルチオテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (9) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5-エチルチオテトラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 20 (10) 2 (S) - N - (1 - (5-メチルテトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 25 (11) 2 (S) - N - (1 - (5-メチルテトラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ

- 4-メチルペンタンアミド、  
 (12) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-ピペリジノテトラゾール-2-  
 イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカル  
 ボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 5 (13) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3-ピリジル) テトラゾール  
 -2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオ  
 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (14) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2-ピリジル) テトラゾール  
 -2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオ  
 10 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (15) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2-ピリジル) テトラゾール  
 -1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオ  
 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (16) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (4-ピリジル) テトラゾール  
 15 -2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオ  
 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (17) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1'-ビフェニル-4-イ  
 ル) テトラゾール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)  
 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 20 (18) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1'-ビフェニル-4-イ  
 ル) テトラゾール-1-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)  
 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (19) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2-フェニルエチル) テトラ  
 ザール-2-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベン  
 25 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、  
 (20) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (2-フェニルエチル) テトラ

- ゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (21) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3-フェニルプロピル) テト  
 ラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベ  
 5   ンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (22) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (3-フェニルプロピル) テト  
 ラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (23) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (4-フェニルブチル) テトラ  
 10   ゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (24) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (4-フェニルブチル) テトラ  
 ザール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (25) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1'-ビフェニル-3-イ  
 15   ル) テトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)  
 - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (26) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5- (1, 1'-ビフェニル-3-イ  
 ル) テトラゾール-1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)  
 20   - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (27) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-フェノキシメチルテトラゾール  
 - 2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオ  
 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (28) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-フェノキシメチルテトラゾール  
 25   - 1-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベンジルオ  
 キシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

- (29) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - ベンジルオキシメチルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (30) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - ベンジルオキシメチルテトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (31) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ピリジルメチル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 10 (32) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ピリジルメチル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (33) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2 - (3 - ピリジル) エチル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 -
- 15 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (34) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2 - (3 - ピリジル) エチル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 -
- ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (35) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 -
- 20 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- (36) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 -
- ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 25 (37) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル)

- 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、  
 (38) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ジ  
 メチルアミノフェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチ  
 ル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペ  
 5   ンタンアミド、  
 (39) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - フルオロフェニル) テト  
 ラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、  
 (40) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ベンジルオキシフェニル)  
 10   テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2  
 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、  
 (41) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (パーフルオロフェニル) テト  
 ラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、  
 15   (42) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (パーフルオロフェニル) テト  
 ラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、  
 (43) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ビス (トリフルオロ  
 メチル) フェニル) テトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル -  
 20   3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタ  
 ンアミド、  
 (44) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2, 6 - ビス (トリフルオロ  
 メチル) フェニル) テトラゾール - 1 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル -  
 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタ  
 25   ンアミド、  
 (45) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (4 - ニトロフェニル) テトラ

- ゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2-ベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (46) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (3-ベンジルオキシフェニル)  
 テトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2  
 5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (47) 2 (S) - N - (3 (S) - 1 - (5 - (2-ベンジルオキシフェニル)  
 テトラゾール-2-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) - 2  
 - ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (48) 2 (S) - N - (4-メチル-2-オキソ-1 - (テトラゾール-2-  
 10 - イル) - 3-ペンチル) - 1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジン  
 カルボキサミド、
- (49) 2 (S) - N - (4-メチル-2-オキソ-1 - (テトラゾール-1-  
 イル) - 3-ペンチル) - 1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピロリジン  
 カルボキサミド、
- (50) N - (2-オキソ-4-フェニル-1 - (テトラゾール-2-イル) -  
 3-ブチル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド、
- (51) N - (2-オキソ-4-フェニル-1 - (テトラゾール-1-イル) -  
 3-ブチル) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセトアミド、
- (52) 2 (S) - N - (3 (S) - 4-メチル-2-オキソ-1 - (5-フェ  
 20 ニルテトラゾール-2-イル) - 3-ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2-メ  
 トキシカルボニルアミノ-3-メチルブチロイル) - 2-ピロリジンカルボ  
 キキサミド、
- (53) 2 (S) - N - (3 (S) - 4-メチル-2-オキソ-1 - (5-フェ  
 ニルテトラゾール-1-イル) - 3-ペンチル) - 1 - (2 (S) - 2-メ  
 25 トキシカルボニルアミノ-3-メチルブチロイル) - 2-ピロリジンカルボ  
 キキサミド、



- (54) 2 (S) -N- (3 (S) -4-メチル-2-オキソ-1-(テトラゾール-2-イル)-3-ペンチル)-1-(2 (S) -2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチロイル)-2-ピロリジンカルボキサミド、
- (55) 2 (S) -N- (3 (S) -4-メチル-2-オキソ-1-(テトラゾール-1-イル)-3-ペンチル)-1-(2 (S) -2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチロイル)-2-ピロリジンカルボキサミド、
- 5 (56) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-2-イル) ブタン-2-オン、
- (57) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-1-イル) ブタン-2-オン、
- 10 (58) 7-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-2-イル) ヘプタン-2-オン、
- (59) 7-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-1-イル) ヘプタン-2-オン、
- 15 (60) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-2-イル) ペンタン-2-オン、
- (61) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-(テトラゾール-1-イル) ペンタン-2-オン、
- (62) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール-2-イル) ブタン-2-オン、
- 20 (63) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニル-1-(テトラゾール-1-イル) ブタン-2-オン、
- (64) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-2-イル) ブタン-2-オン、
- 25 (65) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(5-(2, 6-ジクロロフェニルチオ) テトラゾール-2-イル) ブタン-2-オン、

- ル) - 1 - (5 - (2, 6 - ジクロロフェニルチオ) テトラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オン、
- (66) 2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ペンチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド、
- 5 (67) 2 (S) - N - (4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンチル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド、
- (68) 2 - アミノ - N - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) - 3 - ブチル) アセトアミド、
- (69) 2 - アミノ - N - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) - 3 - ブチル) アセトアミド、
- 10 (70) 3 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) ペンタン - 2 - オン、
- (71) 3 - アミノ - 4 - メチル - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2 - オン、
- 15 (72) 3 - アミノ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 2 - イル) ブタン - 2 - オン、
- (73) 3 - アミノ - 4 - フェニル - 1 - (テトラゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オン、
- (74) N - ( (3 S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - t - ブトキシカルボキサミド、
- 20 (75) N - [3 (S) - 1 - (3 - フェニル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド、
- (76) N - [3 (S) - 1 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド、
- 25

- (77) N- [3 (S) - 1 - (2 - (2 - フェニルエチル) - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド、
- (78) N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - t - ブトキシカルボキサミド、
- (79) 3 (S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) ヘキサン - 2 - オン 、
- (80) (1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノ - N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド、
- (81) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] ベンズアミド、
- (82) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド、
- (83) (1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノ - N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル 3 - ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド、
- (84) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 4 - ベンジルオキシベンズアミド、
- (85) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - ベンジルオキシベンズアミド、
- (86) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - フェニルプロペンアミド、
- (87) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - シクロペンチルプロパンアミド、

(88) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド、

(89) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - ベンゾイルアミノプロパンアミ

5 ド、または

(90) N- [3 (S) - 1 - (5 - フェニルテトラゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシベンズアミドである請求の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

10 11. 化合物が、

(1) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、

(2) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、

(3) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタ  
20 ンアミド、

(4) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタ  
ンアミド、

(5) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル -

3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペン  
 タンアミド、

(6) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(4-ベンジルオ  
 キシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ  
 5-5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4  
 -メチルペンタンアミド、

(7) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(1(S)-3-  
 メチル-1-t-ブトキシカルボニルアミノブチル)-1, 2, 4-オキサ  
 ジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル)-2-  
 10 ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

(8) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(4-フルオロフ  
 ェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-  
 メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチ  
 ルペンタンアミド、

(9) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(3-ベンジルオ  
 キシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ  
 15 -5-メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4  
 -メチルペンタンアミド、

(10) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(4-フルオロベ  
 20 ンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-  
 メチル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチ  
 ルペンタンアミド、

(11) 2(S)-N-(3(S)-1-(5-オキソ-3-(2-ピリジル)  
 メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メ  
 25 チル-3-ヘキシル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチル  
 ペンタンアミド、

- (12) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (13) 2 (S) -N- (1- (5-オキソ-2- (1 (S) -3-メチル-1-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (14) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (15) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (2-フェニルエチル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (16) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (2-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (17) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-3- (3-フルオロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (18) 2 (S) -N- (3 (S) -1- (5-オキソ-2- (2-フェニルエチル) -1, 3, 4-オキサジアゾリン-4-イル) -2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、

- (19) N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド、
- (20) N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンズアミド、
- (21) N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 4-ベンジルオキシベンズアミド、
- 10 (22) (1 R, 2 S) - N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド、
- (23) (1 S, 2 R) - N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド、
- 15 (24) N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-ベンジルオキシベンズアミド、
- (25) N- [3 (S) - 1 - (3-フェニル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] - 3-フェニルプロペンアミド、
- 20 (26) N- [3 (S) - 1 - (3- (4-フルオロフェニル) - 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] シクロヘキサンカルボキサミド、
- 25 (27) (1 R, 2 S) - N- [3 (S) - 1 - (3- (4-フルオロフェニル) - 5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル) - 2-オキソ-

5-メチル-3-ヘキシル]-2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド、

(28) (1S, 2R)-N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-2-ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミド、

(29) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシベンズアミド、

10 (30) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-3-ベンジルオキシベンズアミド、

(31) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-4-ベンジルオキシベンズアミド、

(32) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンズアミド、

(33) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル]-3-フェニルプロペンアミド、

(34) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3-ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド、

25 (35) N-[3(S)-1-(3-(4-フルオロフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリン-4-イル)-2-オキソ-5-メチル-3



- －ヘキシル]－3－シクロペンチルプロパンアミド、
- (36) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル] シクロヘキサカルボキサミド、
- 5 (37) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－4－ベンジルオキシベンズアミド、
- (38) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－3－フェニルプロパンアミド、
- 10 (39) (1R, 2S)－N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－2－ベンゾイルアミノシクロヘキサカルボキサミド、
- 15 (40) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－3－ベンジルオキシベンズアミド、
- (41) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－3－シクロペンチルプロパンアミド、
- 20 (42) (1S, 2R)－N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘキシル]－2－ベンゾイルアミノシクロヘキサカルボキサミド、
- 25 (43) N－[3(S)－1－(2－(2－フェニルエチル)－5－オキソ－1, 3, 4－オキサジアゾリン－4－イル)－2－オキソ－5－メチル－3－ヘ

- キシル] - 2 - ベンジルオキシベンズアミド、
- (44) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 5 - オキソ - 1 ,  
3 , 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘ  
キシル ] ベンズアミド、
- 5 (45) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 5 - オキソ - 1 ,  
3 , 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘ  
キシル ] ベンゼンスルホンアミド、
- (46) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 - オキソ - 1 , 2 ,  
4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシ  
10 ル ] ベンズアミド、
- (47) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 - オキソ - 1 , 2 ,  
4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシ  
ル ] - 3 - フェニルプロペンアミド、
- (48) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 - オキソ - 1 , 2 ,  
15 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシ  
ル ] シクロヘキサンカルボキサミド、
- (49) ( 1 R , 2 S ) - N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 -  
オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メ  
チル - 3 - ヘキシル ] - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミ  
20 ド、
- (50) N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 - オキソ - 1 , 2 ,  
4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシ  
ル ] - 4 - ベンジルオキシベンズアミド、
- (51) ( 1 S , 2 R ) - N - [ 3 ( S ) - 1 - ( 3 - ( 2 - ピリジル ) - 5 -  
25 オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル ) - 2 - オキソ - 5 - メ  
チル - 3 - ヘキシル ] - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキサンカルボキサミ

ド、

(52) N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] - 3 - シクロペンチルプロパンアミド、

5 (53) N- [3 (S) - 1 - (3 - (2 - ピリジル) - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル] ベンゼンスルホンアミド、

(54) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (2 - ピリジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミド、または

10

(55) 2 (S) - N- (3 (S) - 1 - (5 - オキソ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 5 - メチル - 3 - ヘキシル) - 2 - (4 - ジメチルアミノメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタンアミドである請求の範囲 1 記載の化合物またはその非毒性塩。

15

1 2. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される含窒素五員環化合物またはその非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

20

1 3. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される含窒素五員環化合物またはその非毒性塩を有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤。

25 1 4. システインプロテアーゼが、カテプシン K、カテプシン S、カテプシン L、カテプシン B、カテプシン H、カルパインまたはカスパーゼ - 1 で

ある請求の範囲 1 4 に記載の阻害剤。

1 5. システインプロテアーゼが、カテプシン K である請求の範囲 1 5 に記載の阻害剤。

5

1 6. システインプロテアーゼが、カテプシン S である請求の範囲 1 5 に記載の阻害剤。

- 1 7. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される含窒素五員環化合物  
10 またはその非毒性塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、アポトーシスによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (A I D S) および A I D S 関連疾患 (A R C) 、寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患の  
15 予防および／または治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00474

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D259/04, 271/06, 271/10, 401/14, 403/12, 401/12, 413/14, 413/12, 409/12, 405/12, 405/14, A61K31/41, 31/4245, 31/4439, 31/454, 31/5377 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D259/04, 271/06, 271/10, 401/14, 403/12, 401/12, 413/14, 413/12, 409/12, 405/12, 405/14, A61K31/41, 31/4245, 31/4439, 31/454, 31/5377 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-192199, A (MITSUBISHI KASEI CORP.), 12 July, 1994 (12.07.94), & (Family: none)	1-17
A	JP, 10-251295, A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 September, 1998 (22.09.98), & (Family: none)	1-17
A	US, 5710153, A (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.), 20 January, 1998 (20.01.98) & EP, 761680, A & JP, 9-136878, A	1-17
A	US, 5506243, A (Mitsubishi Kasei Corporation), 09 April, 1996 (09.04.96) & EP, 623627, A & JP, 7-48340, A	1-17
A	US, 4567201, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 January, 1986 (28.01.86) & EP, 80371, A & JP, 58-90568, A	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 06 April, 2001 (06.04.01)		Date of mailing of the international search report 17 April, 2001 (17.04.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>7</sup> C07D259/04, 271/06, 271/10, 401/14, 403/12, 401/12, 413/14, 413/12, 409/12, 405/12, 405/14, A61K31/41, 31/4245, 31/4439, 31/454, 31/5377		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D259/04, 271/06, 271/10, 401/14, 403/12, 401/12, 413/14, 413/12, 409/12, 405/12, 405/14, A61K31/41, 31/4245, 31/4439, 31/454, 31/5377		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-192199, A (三菱化成株式会社), 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) & (ファミリーなし)	1-17
A	JP, 10-251295, A (小野薬品工業株式会社), 22. 9月. 1998 (22. 09. 98) & (ファミリーなし)	1-17
A	US, 5710153, A (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.), 20. 1月. 1998 (20. 01. 98) & EP, 761680, A & JP, 9-136878, A	1-17
A	US, 5506243, A (Mitsubishi Kasei Corporation), 9. 4月. 1996 (09. 04. 96) & EP, 623627, A & JP, 7-48340, A	1-17
A	US, 4567201, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28. 1月. 1986 (28. 01. 86) & EP, 80371, A & JP, 58-90568, A	1-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 06. 04. 01	国際調査報告の発送日 17.04.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙二	4 P 7433
電話番号 03-3581-1101 内線		